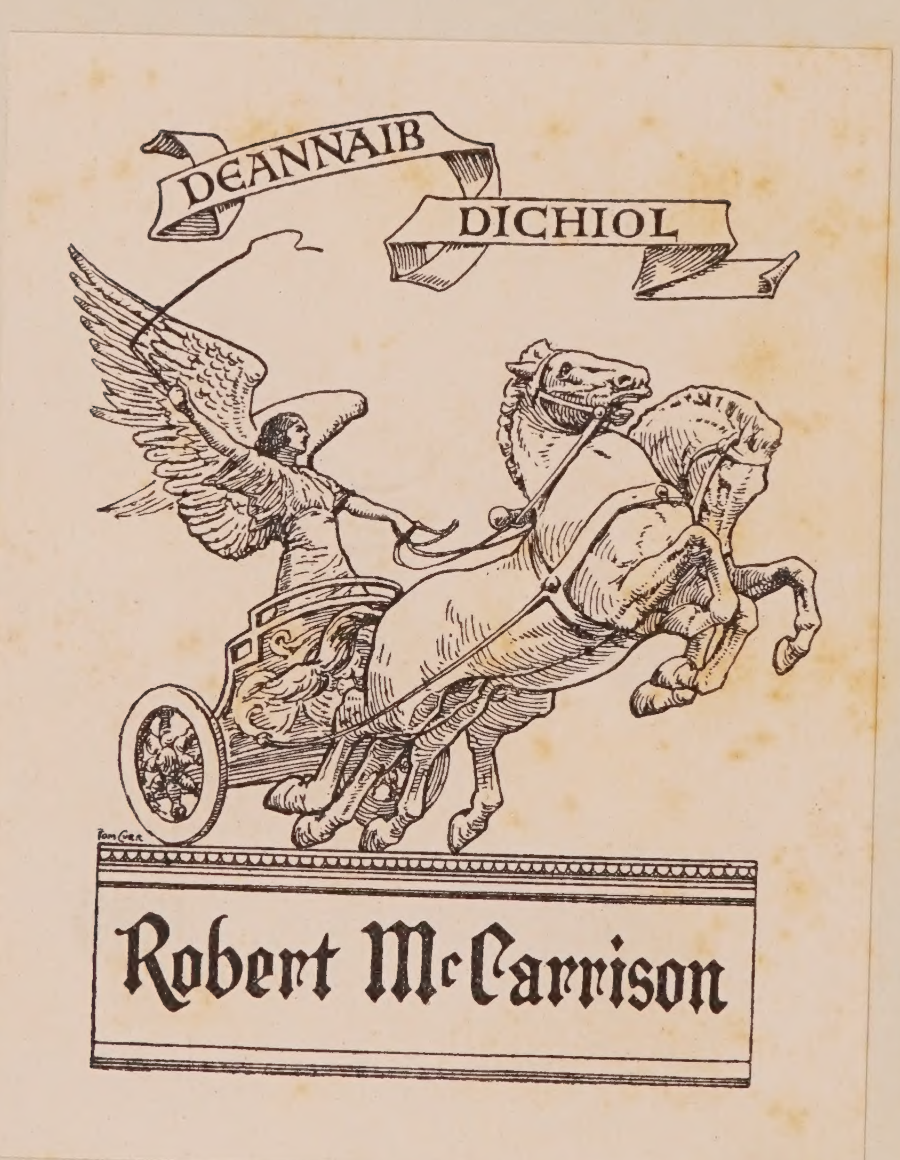

DEANNAIB
DICHIOL
Robert McCarrison


22500735657

With compliments.
Wegelin

Aus dem pathologischen Institut der Universität Bern

Der Kropf der weissen Ratte

Beitrag zur vergleichenden Kropfforschung

Von

Prof. Dr. Th. Langhans †

und

Prof. Dr. C. Wegelin

Mit 13 teils farbigen Tafeln



Paul Haupt

Akademische Buchhandlung, vorm. Max Drechsel

Bern 1919

Indem sie die Histologie und Histogenese des Rattenkropfes mit den entsprechenden Verhältnissen der menschlichen Struma in Parallele setzt, soll sie eine feste Grundlage für die Beurteilung weiterer experimenteller Forschungen schaffen. Denn es hat den Anschein, daß wir von einer aetiologischen Umgrenzung des Begriffes «Kropf» noch weit entfernt sind. Bis dahin aber wird die pathologische Anatomie in der Kropffrage das letzte Wort zu sprechen haben.

Meines verehrten, im Oktober 1915 verstorbenen Lehrers, Prof. Dr. Th. Langhans, gedenke ich hier in herzlicher Dankbarkeit. In Fortsetzung seiner jahrelangen Forschungen auf dem Gebiete der Schilddrüsenpathologie beteiligte er sich an der Untersuchung der Rattenkröpfe mit regstem Interesse, mußte dann aber wegen fortschreitender Erkrankung die Fortsetzung der Arbeit ganz in meine Hände legen. Ich hoffe, daß es mir gelungen ist, sie in seinem Sinne weiterzuführen und abzuschliessen. Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Kolle in Frankfurt spreche ich für die freundliche Ueberlassung des Materials meinen besten Dank aus, ebenso Herrn Kollegen Arbenz, Professor der Geologie an der Universität Bern und Herrn Dr. Schider, Geologen im schweizerischen Armeestab, für ihre Auskünfte auf geologischem Gebiete.

Bern, im März 1919.

C. Wegelin.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Als in den Jahren 1911—1913 die schweizerische Kropfkommission uns ihr reiches experimentell erhaltenes Material zur histologischen Untersuchung übermittelte, lagen bereits die positiven Befunde von *Wilms* und *E. Bircher* vor, welche zu beweisen schienen, dass durch Tränkung mit Kropfwasser bei weißen Ratten sehr beträchtliche Strumen erzeugt werden können. Was die histologischen Verhältnisse anlangt, so haben sowohl *Wilms* als *Bircher* angegeben, daß Bilder vorkommen, welche der menschlichen Struma analog seien. Namentlich soll die knotige Form des Kropfes, das Adenom, auch bei Ratten nicht selten zur Beobachtung kommen. *Bircher* hat solche Veränderungen ausführlich beschrieben und auch zahlreiche Abbildungen davon gegeben. *Birchers* Darstellung wurde dann freilich von *Davidsohn*, der nicht ohne eine gewisse Berechtigung auf Unklarheiten und Widersprüche in der ersten *Bircher*'schen Beschreibung hinwies, einer Kritik unterzogen. Nach den Abbildungen und späteren Arbeiten zu schließen, hat jedoch *Bircher* sowohl initiale als auch vorgeschrittenere Stadien von Struma diffusa und nodosa beobachtet, und somit war also die große Bedeutung der experimentell erzeugten Rattenstruma auch für die Pathogenese des menschlichen Kropfes gegeben. Jedenfalls war uns die Gelegenheit willkommen, uns ein eigenes Urteil über die Rattenstruma zu bilden.

Während wir mit unseren Untersuchungen beschäftigt waren, erschienen die Arbeiten von *Répin, Breitner, Blauel* und *Reich, Sasaki, Hirschfeld* und *Klinger, Messerli, Toelken, Davidsohn*, welche mit wenigen Ausnahmen über positive Resultate bei der künstlichen Kropferzeugung berichteten. Weitere Arbeiten von *Hirschfeld* und *Klinger, Messerli, Mac Carrison, Landsteiner, Schlagenhaufer* und *Wagner von Jauregg* und *Klinger* folgten erst nach dem Abschluß unserer eigenen Untersuchungen. Wir haben sie aber nach Möglichkeit noch zu berücksichtigen gesucht.

Literatur über die experimentelle Kropfforschung.

Ohne hier auf die so ausgedehnte Literatur über die Ursachen des menschlichen Kropfes näher einzutreten, sei nur kurz ein Ueberblick über den heutigen Stand der experimentellen Kropfforschung gegeben.

Als *Wilms* und *E. Bircher* ihre Experimente an weißen Ratten aufnahmen, dominierte in der Frage der Kropfaetiologie die sog. Trinkwassertheorie, denn sie allein schien sich gegenüber den mehr oder minder phantasievollen Erklärungen der älteren Autoren auf sichere Tatsachen stützen zu können. Es sei hier nur auf die bekannten Beispiele der Gemeinden Bozel in der Tarantaise und Rupperswil im Aargau hingewiesen, wo nach Aenderung der Wasserversorgung Kropf und Kretinismus unter der Bevölkerung nach den Zeugnissen der sardinischen Kommission, bezw. *H. Bircher's* fast ganz verschwunden waren. Damit war zum ersten Mal ein praktisch gangbarer Weg zur generellen Bekämpfung des Kropfes in gewissen Gegenden gewiesen. Die Trinkwassertheorie schien auch wissenschaftlich gut begründet zu sein, seitdem *H.* und *E. Bircher* auf den Zusammenhang des endemischen Kropfes mit gewissen geologischen Formationen, vor allem marinen Ablagerungen der palaeozoischen Periode, der Trias- und Tertiärzeit aufmerksam gemacht hatten. Daß im Kanton Bern die Verbreitung des endemischen Kropfes sich jedoch keineswegs mit dem von *Bircher* als kropferzeugend bezeichneten Formationen deckt, hat *Th. Kocher* auf Grund ausgedehnter statistischer Untersuchungen an der Schuljugend gezeigt. *Kocher* ist daher viel eher geneigt, organische oder organisierte Beimengungen für die Entstehung des Kropfes auf einem gewissen Boden verantwortlich zu machen, freilich in dem Sinne, daß das Trinkwasser dieselben auf den menschlichen Körper überträgt.

Indem nun *Wilms* und *E. Bircher* bei ihren Versuchen an weißen Ratten von der Trinkwassertheorie ausgingen, suchten sie durch Tränkung mit Wasser von verschiedener Herkunft bei den Tieren Kropf zu erzeugen und zugleich die Natur des schädlichen Stoffes festzustellen. Da nach *Wilms* sog. Kropfwasser auch nach der Filtration durch Berkefeld-Filter wirksam bleibt, andererseits Wasser, welches auf 80° erhitzt worden ist, keinen Kropf mehr zu erzeugen vermag, so ist nach seiner Ansicht der Kropferreger nicht irgend ein Mikroorganismus, sondern ein giftiger Stoff, welcher aus der Fauna der marinen Ablagerungen früherer Erdperioden stammt. Indem *Wilms* von der entgiftenden Funktion der Schilddrüse ausgeht, glaubt er, daß die Schilddrüse bei der Aufnahme jener giftigen Stoffe hypertrophiere, wobei hauptsächlich aus kleinen Adenomanlagen der Rattenschilddrüse Knotenkröpfe hervorgehen würden.

E. Bircher erhielt zuerst bei Affen und Hunden und dann bei weißen Ratten, welche er mit Kropfwasser aus Aarau oder Rupperswil tränkte,

positive Resultate, während dasselbe Wasser in gekochtem Zustande unwirksam war. Durch Berkefeld-Filter hindurchgegangenes Wasser erzeugte in Uebereinstimmung mit den Versuchen von *Wilms* regelmäßig Kropf, hingegen blieben Ratten, welche mit dem Filterrückstand gefüttert wurden, stets kropffrei. Weitere Versuche mit Wasser aus der Molasse- und Triasformation waren bei Ratten erfolgreich. Es traten zum Teil sehr große, knotige Kröpfe auf. Bei Verwendung von Wasser aus der kropffreien Juraformation blieben hingegen die Schilddrüsen normal. Doch machte *Bircher* schon in seiner zweiten Arbeit gewisse Einschränkungen in Bezug auf die Wirksamkeit des Kropfwassers, denn es soll durch längeres Stehen, durch starkes Schütteln oder Zentrifugieren, durch Versetzung mit chemischen Agentien (z. B. $H_2 O_2$) und während des Winters seine kropferzeugenden Eigenschaften zum Teil einbüßen. Bei der Verwendung einer tierischen Dialysatormembran zeigte es sich, daß das dialysierte Kropfwasser seine Wirksamkeit verloren hatte, während die Verfütterung des Rückstandes ganz erhebliche Strumen hervorzurufen vermochte. In weiteren Versuchen ging *Bircher* darauf aus, das Verhältnis von Kropfwasser und Gestein aufzuklären, indem er teils Kropfwasser durch Juragestein und andererseits das kropffreie Jurawasser durch Rupperswiler Gestein hindurchtreten ließ. Bei der ersteren Versuchsanordnung war nach 6 Monaten noch keine kropferzeugende Fähigkeit zu konstatieren, während nach 9 und 12 Monaten eine deutliche Kropfbildung sichtbar wurde. *Bircher* schließt daraus, daß nicht kropfführende Schichten das kropferzeugende Agens nur für eine gewisse Zeit zu binden vermögen, später aber durchlässig werden. Jurawasser, welches durch Rupperswiler Gestein hindurchgegangen war, hatte hingegen keine Kropfbildung zur Folge. Die Erfahrungen mit der Dialyse sowie das Unwirksamwerden des Kropfwassers durch Schütteln, chemische Agentien etc. veranlassten *Bircher*, anzunehmen, daß das Kropftoxin eine kolloidale Substanz ist, welche direkt auf die Schilddrüse einwirkt und auch am Herzen der kropfigen Ratten degenerative Veränderungen zu erzeugen vermag.

Répin, welcher in einer Kropfgegend (St-Pancrace de Maurienne) und in Paris Ratten mit sogenanntem Kropfwasser tränkte, erhielt an beiden Orten positive Ergebnisse. Kurzdauerndes Kochen machte das Wasser weniger wirksam, während Ausscheidung der Kalksalze durch Zusatz von Aetznatron oder durch Entgasung im Vakuum eine völlige Unwirksamkeit zur Folge hatte. *Répin* schließt daraus, daß die Entgiftung des Wassers auf die Entkalkung zurückzuführen ist und gründet hierauf eine Hypothese, nach welcher die Calciumionen der kropferzeugenden Quellen wahrscheinlich infolge einer besonderen elektrischen Beschaffenheit leichter in das Cytoplasma diffundieren. Diese Hypercalzifikation würde dann die Schilddrüse zur Hyperplasie veranlassen.

In ähnlicher Weise erhielten *Blauel* und *Reich* bei ihren Tränkungsversuchen in Tübingen und einigen Kropforten der Umgebung Tübingens positive Befunde, die allerdings nicht so sehr in die Augen fielen, wie diejenigen *Birchers*. Im Gegensatz zu *Wilms* und *Bircher* sahen jedoch *Blauel* und *Reich* in zwei Versuchsgruppen (Wasser von Wurmlingen und Tübingen) auch bei Kochen des Wassers deutliche Kröpfe auftreten, die zum Teil sogar größer waren, als bei Tränkung mit ungekochtem Wasser.

Breitner benutzte das Wasser eines sog. Kropfbrunnens in Trautmannsdorf (Niederösterreich), wo eine ganze Familie an Kropf erkrankt war. Er machte Tränkungsversuche mit dem Wasser dieses Brunnens in Wien und zwar sowohl bei Hunden wie bei Ratten. Während von den Hunden alle kropfig wurden, zeigten von 19 Ratten nur zwei eine deutliche Struma und vier eine mäßige, diffuse Vergrößerung der Schilddrüse.

Während nach allen diesen Autoren die Möglichkeit besteht, durch Tränkung mit Wasser Rattenkröpfe zu erzeugen, sind andererseits auch negative Ausfälle zu verzeichnen. So erhielten *Davidsohn* bei der Tränkung mit Breslauer Oderwasser und *Toelken* bei Tränkung mit Wasser aus einem kropfbehafteten Schwarzwaldort keine Kröpfe. Bei *Davidsohns* Versuchen war jedoch die Dauer zu gering (drei Monate) und auch *Toelken* hält seine negativen Resultate nicht für beweiskräftig.

In anderer Weise als die bisher genannten Autoren ging *Sasaki* vor, der bei weißen Ratten Faeces von Ratten mit Reis verfütterte oder sterilisierte Aufschwemmungen von Faeces subcutan injizierte und auf diese Art in einem Teil der Fälle eine deutliche Vergrößerung der Schilddrüse erhielt, während andererseits der Zusatz von Jodkali oder Jodothyrin die Schilddrüsenvergrößerung verhinderte. Weitere Versuche, die *Sasaki* anstellte, z. B. Fütterung mit verdorbenem Fisch oder Fleisch, Fütterung mit Kalbsthymus, subkutane Injektionen von Cadaverin, Tyrosin und Acetonitril, hatten keinen Erfolg.

Schon vorher hatte *Mac Carrison* über experimentell erzeugte Kröpfe berichtet, die er bei Ziegen nach Verabreichung von Wasser, welches mit Faeces von kropfigen Menschen hochgradig verunreinigt war, auftreten sah. Dieselben Ergebnisse erhielt er, wenn er Ziegen mit Kulturen von Darmbakterien fütterte, die er ebenfalls aus den Faeces kropfiger Menschen gewonnen hatte. Indem nun *Mac Carrison* seine Versuche auch auf weiße Ratten ausdehnte, konnte er konstatieren, daß auch die Ratten mit Kropf reagierten und daß sogar ein Teil der Jungen von Tieren, welche mit Faeces gefüttert worden waren, angebornen Kropf oder sogar Kretinismus zeigte. Seine Versuche führten ihn zu der Ansicht, daß zu gewissen Jahreszeiten die Faeces von kropfigen und kropffreien Menschen und Tieren bei Ratten massive Kröpfe hervorbringen können, wobei wahrscheinlich anaerobe Darmbakterien in Betracht kommen. Da auch Ratten, welche in schmutzigen, engen Holzkäfigen gehalten wurden, in gleicher Weise mit Kropf behaftet waren, glaubt *Mac Carrison,* daß die Aufnahme von Fäkalien die wesentliche Quelle des Kropfes sei, wobei die Uebertragung durch Wasser, Nahrung, Boden und andere Medien stattfinden kann. Die Art der Ernährung spielt nach *Mac Carrison* bei der Entstehung des Kropfes keine ausschlaggebende Rolle. Ferner glaubt er, eine Uebertragung durch stechende Insekten ausschließen zu können. Durch Darmantiseptika, wie Thymol, Beta-Naphthol oder Salol ließ sich beim Menschen frisch entstandener Kropf heilen.

Die gleichen Anschauungen wie *Mac Carrison* vertritt *Messerli,* der ähnlich wie früher schon *Lustig* und *Tavel* die sog. Kropfquellen auf ihren Keimgehalt untersuchte und dabei namentlich in der Kropfgegend von Payerne im Waadtland einen reichlichen Gehalt an Darmbakterien (B. coli, fluorescens liquefaciens, proteus) konstatieren konnte. Die Tränkung von in Lausanne

gehaltenen Ratten mit diesem Wasser ergab deutliche Kröpfe, während das Lausanner Leitungswasser aus den Waadtländer Alpen keinen Kropf verursachte. *Messerli* nimmt deshalb auch an, daß die Hauptquelle des Kropfes das durch Faeces verunreinigte Trinkwasser sei, daß aber auch durch Sputum, Faeces und direkten Kontakt, sowie durch verunreinigte Nahrungsmittel und Erde die Ansteckung stattfinden könne. Auch er hat bei kropfigen Menschen gute Erfolge durch Verabreichung von Laxantien, Salol, Thymol und Benzo-Naphthol erzielt.

Wenn durch diese Versuche schon die ganze Auffassung von der Kropfaetiologie von der ausschließlichen Trinkwassertheorie abgewichen war, so wurde sie vor allem durch die ausgedehnten, scharf kontrollierten Experimente von *Hirschfeld* und *Klinger* noch auf eine breitere Basis gestellt. Es sei hier gleich erwähnt, daß diese Autoren mit der Verfütterung von Faeces bei Ratten keine Kröpfe erhielten. An zahlreichen Stationen wurden Tränkungsversuche mit Wasser aus verschiedenen geologischen Formationen angestellt. Sehr große Kröpfe wurden in Ringwil im Zürcher Oberland beobachtet und zwar nicht bloß bei Tränkung mit dem ortseigenen, rohen Wasser, sondern auch und zwar in gleich hohem Grade, bei ausschließlicher Tränkung mit destilliertem oder gekochtem Zürcher Wasser. In einer kropffreien Gegend (Bözen im Fricktal) hingegen ließ sich auch bei ausschließlicher Tränkung mit Wasser aus der Kropfgegend von Ringwil kein Kropf erzeugen. Tränkungsversuche in Zürich mit dem dortigen Leitungswasser ergaben zuerst negative, später aber wenigstens in einem Teil der Rattenkisten positive Resultate. Hieraus ziehen die beiden Forscher den Schluß, daß die kropferzeugende Schädlichkeit unmöglich nur im Wasser vorkomme und daß der Kropf auch ganz unabhängig vom Wasser zustande kommen könne. Sie prüften auch die Frage, ob ein direkter Kontakt zwischen kropfigen und nichtkropfigen Tieren die Krankheit verbreiten könne. Da jedoch kropfige Ratten, welche aus einem Kropfort nach Bözen gebracht wurden, dort andere Ratten nicht ansteckten, sondern im Gegenteil ihren Kropf beinahe verloren, fällt auch diese Möglichkeit ausser Betracht. Auch in Kropfgegenden selbst wirkt der Kontakt mit schon kropfigen Tieren keineswegs verstärkend auf die Ausbildung des Kropfes. In späteren Versuchen hat *Klinger* auch noch gezeigt, daß trotz Verwendung alter Kropfkisten und trotz wiederholter Zufuhr von Schmutz und Exkrementen aus einem kropfverseuchten Stall die Endemie nicht in eine kropffreie Gegend übertragen werden kann. In Zürich selbst ließen sich Ratten teils von Kropf freihalten, teils rasch mit Kropf behaften, je nachdem sie in einem schon mit kropfverseuchten oder in einem kropffreien Raum untergebracht wurden. *Hirschfeld* und *Klinger* äußern sich über die Ursachen des Kropfes sehr vorsichtig. Sie geben zwar zu, daß vielleicht ein belebtes Virus, das in bestimmten Lokalitäten vorkommt, für die Entstehung des Kropfes verantwortlich zu machen ist, daß aber die bisherigen Infektions- und Uebertragungsversuche noch keineswegs hiefür beweisend sind. Sie sprechen auch den Gedanken aus, daß der endemische Kropf nicht notwendig als eine Intoxikation chemischer oder infektiöser Natur aufgefaßt werden müsse, sondern sehr wohl auch auf einer pathologischen Veränderung des Stoffwechsels, hauptsächlich des Eiweißstoffwechsels beruhen könne.

Eine ähnliche Versuchsanordnung wie *Hirschfeld* und *Klinger* befolgten *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *Wagner von Jauregg.* Nachdem sie zunächst festgestellt hatten, daß Wien wenigstens relativ kropffrei sei, indem bei Verabreichung von gekochtem Wienerwasser die meisten Rattenschilddrüsen normal blieben, stellten sie in Wien Tränkungsversuche mit Wasser aus Feistritzgraben in Steiermark, einem ausgesprochenen Kropforte an. In 2 Versuchsserien war das Resultat durchaus negativ, bei einem 3. Versuch jedoch traten sowohl bei den mit Kropfwasser getränkten Tieren, als bei den Kontrolltieren, welche gekochtes Wienerwasser erhalten hatten, mäßige Kröpfe auf. Wenn auch makroskopisch die Schilddrüsen sich bei beiden Tränkungsarten gleich verhielten, so zeigten doch die mit Wasser aus Feistritzgraben getränkten Tiere histologisch nicht ein völlig normales Bild der Schilddrüse.

Weitere Versuche wurden in Feistritzgraben selbst angestellt, wobei die mit gekochtem Wienerwasser getränkten Tiere in gleicher Weise kropfig wurden, wie die mit rohem Kropfwasser getränkten. Wurden kropfige Ratten aus Feistritzgraben nach Wien gebracht, so waren sie nicht imstande, dort andere Ratten zu infizieren, vielmehr trat in Wien eine deutliche Rückbildung des Kropfes ein. Auch *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner* sehen sich zu der Annahme gezwungen, daß das Trinkwasser nicht die einzige Quelle der kropferzeugenden Schädlichkeit sein kann. Allerdings halten sie die Trinkwassertheorie nicht für völlig widerlegt, da Kropfwasser an relativ kropffreien Orten wenigstens histologische Veränderungen der Schilddrüse bewirken kann.

In diesem Zusammenhang sei auch noch einiger Versuche gedacht, die von *Grassi* und *Munaron* an Hunden angestellt wurden. Diese Forscher zeigten, daß Hunde, welche in Kropfgegenden des Aostatales (Cogne) und des Veltlins (Cedrasco) gehalten wurden, regelmäßig kropfig wurden, auch wenn sie nur mit gekochtem Wasser und gekochtem Futter aufgezogen wurden. Bei Verbringung der Tiere nach dem kropffreien Rom ging der Kropf zurück, ferner blieb Verfütterung von Straßenkot und Erde aus Cogne in Rom erfolglos. Filterrückstand von einer Chamberlandkerze, durch welche Kropfwasser filtriert worden war, bewirkte in Cogne keine Verstärkung des Kropfes. Tränkung mit Kropfwasser an einem kropffreien Orte (Rovellasca) blieb ohne Erfolg, hingegen wurden von mehreren Hunden, die in Rom in geschlossenen Räumen gehalten wurden, in denen Straßenkot, Stallmist und faulende Küchenabfälle aus Cogne enthalten waren, fünf deutlich kropfig, während ähnliche Versuche in Rovellasca, wobei aber die Hunde in einer Umzäunung sich frei bewegen konnten, kein sicher positives Resultat ergaben. *Grassi* und *Munaron* nehmen an, daß das kropferzeugende Gift von einem spezifischen Mikroorganismus stamme, der besonders im feuchten Erdreich lebt, vielleicht aber auch durch Vermittlung des Trinkwassers oder sogar der Luft wirken kann, da in Ardenno, einem Kropforte des Veltlins, Hunde auch dann kropfig wurden, wenn sie in einem sehr sauber gehaltenen Käfig fast 1 Meter hoch über der Erde eingesperrt waren und nur gekochte Nahrung und Wasser aus einer kropffreien Gegend erhielten. *Grassi* hat später ähnlich wie *Hunziker* den Kropf auf den ungenügenden Jodgehalt ganzer Gegenden zurückführen wollen, wobei verschiedene Faktoren, wie schlechte Nahrung und Wohnung und

Wasser, das reich an organischen Substanzen ist, die Kropfentstehung begünstigen sollen.

Ferner haben *Schlagenhaufer* und *Wagner von Jauregg* an drei Würfen von jungen Hunden Fütterungsversuche mit dem Niederschlag eines Kropfwassers aus Zeltweg in Steiermark vorgenommen, wobei aber das Resultat stets negativ ausfiel. *Taussig* versuchte Kaninchen und Hunde durch Verfütterung von Speichel, der von kropfigen Menschen oder Kretinen stammte, strumös zu machen, erzielte aber ebenfalls keinen Erfolg. Auf die älteren und zum Teil sehr primitiven Versuche von *Klebs, H. Bircher* und *Lustig* gehen wir hier nicht näher ein.

Hingegen sollen hier noch die Erfahrungen, welche in Fischzüchtereien gesammelt worden sind, kurz referiert werden, da sie für die ganze Kropffrage und für die Entstehung maligner Tumoren von großer Wichtigkeit sind. Nachdem *Marianne Plehn* und *Pick* auf das Vorkommen von Krebsen der Schilddrüse bei Forellen (Salvelinus fontinalis), welche künstlich gezüchtet worden waren, hingewiesen hatten, wurden solche Geschwülste namentlich auch in den Fischzüchtereien Nordamerikas massenhaft beobachtet und in den letzten Jahren von *Marine* und *Lenhart,* sowie *Gaylord* und *Marsh* sehr eingehend studiert. *Marine* und *Lenhart* gehen allerdings in der Deutung dieser Geschwülste mit *Plehn* und *Pick* nicht einig, indem sie die Ansicht vertreten, daß es sich mehr um eine gutartige Hyperplasie der Schilddrüse handle, welche in schmutzigen, unhygienischen Fischteichen durch Ueberfüllung, Ueberfütterung und geringe Wasserzufuhr entsteht. *Gaylord* und *Marsh* hingegen bezeichnen die Krankheit als echten Krebs, der histologisch ähnliche Formen aufweist wie der menschliche Krebs, wobei aber eine scharfe Abgrenzung gegenüber dem endemischen Kropf nicht möglich ist. Es ist eben die Beurteilung der Schilddrüsenveränderungen bei den Fischen dadurch erschwert, daß die Drüse nicht eingekapselt und nicht scharf begrenzt, sondern aus zerstreuten Bläschen in der Nähe der ventralen Aorta zusammengesetzt ist.

Nach *Gaylord* und *Marsh* ist die Geschwulst bei wilden Forellen sehr selten, während einfache Hyperplasien etwas häufiger sind. In endemischer Weise tritt die Geschwulst in Teichen mit langsam fließendem Wasser und bei Fütterung mit roher Leber, Herz, Lungen und anderen proteidreichen Substanzen auf. Bei Kochen der Nahrung wird der Ausbruch der Krankheit verzögert, doch ist die Art der Fütterung allein nicht eine wirksame Ursache. Die Häufigkeit der Krankheit nimmt mit dem Alter der Fische zu, eine direkte Uebertragung der Krankheit von einem Tier auf das andere gelingt nicht. Interessant ist namentlich der Umstand, daß die Geschwulst sich manchmal spontan zurückbildet und daß diese Spontanheilung einen gewissen Schutz gegen Rückfall verleiht. Ferner läßt sich die Krankheit durch Jod, Quecksilber und Arsen sehr leicht beeinflussen, erstere beide Substanzen bringen sogar in millionenfacher Verdünnung die Geschwulst zur Heilung. Auch die Wiederherstellung natürlicher Lebensbedingungen begünstigt die Spontanheilung. *Gaylord* und *Marsh* haben ferner gezeigt, daß durch Verfütterung von ungekochtem, ausgeschabtem Material aus hölzernen Fischbottichen, in welchen die Krankheit endemisch ist, bei Hunden und Ratten diffuse Hyperplasien mit beträchtlicher Vergrößerung der Schilddrüse erzeugt werden können, während Kochen dieses

Materials zu negativen Resultaten führt. Aus allen diesen Tatsachen ziehen die Autoren den Schluss, daß die Ursache der Erkrankung ein lebender Organismus ist. In neuerer Zeit sind Geschwülste der Schilddrüse, welche freilich mehr den gutartigen Hyperplasien gleichen, auch bei Meerfischen, welche in Aquarien gehalten wurden, beobachtet worden, z. B. bei Squalus *(Cameron* und *Vincent)* und Serranus *(Marsh* und *Vonwiller)*.

Ueberblicken wir die Ergebnisse der verschiedenen Experimente, so divergieren sie in mancher Hinsicht und dementsprechend sind auch die Ansichten über die Aetiologie des Kropfes sehr mannigfaltig. Immerhin scheint wenigstens das eine aus den mit großer Sorgfalt angestellten Versuchen von *Hirschfeld* und *Klinger, Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner, Grassi* und *Munaron* hervorzugehen, daß die Trinkwassertheorie in der Ausschließlichkeit, wie sie von *Wilms, Bircher* und *Répin* formuliert worden ist, nicht mehr zu Recht besteht. *Hirschfeld* und *Klinger* äußern sich z. B. dahin, daß zur Zeit kein Beweis dafür besteht, daß es Kropfwässer gibt. Die von *Mac Carrison* und *Messerli* vertretene Infektionstheorie kommt der reinen Trinkwassertheorie allerdings etwas mehr entgegen, indem sie das Trinkwasser wenigstens als häufigen Ueberträger der Kropfnoxe gelten läßt, daneben aber auch eine Uebertragung durch Nahrung, Boden etc. annimmt. Die von *Mac Carrison* und *Messerli* angeschuldigten Darmbakterien und die von *Sasaki* angenommenen toxischen Substanzen des Darminhaltes können aber andererseits auch nicht die ausschließlichen Erreger des Kropfes sein, da *Hirschfeld* und *Klinger* und *Grassi* bei der Verfütterung von Faeces negative Resultate erhielten.

Der pathologischen Anatomie der Rattenstruma ist von vielen Autoren Beachtung geschenkt worden. Die Schilddrüse kann um ein vielfaches vergrößert sein, der Isthmus erscheint verdickt, die Seitenlappen vergrößert und nach hinten ausgedehnt. Die Oberfläche ist bei größeren Kröpfen unregelmäßig höckerig und dunkelrot. Besonders ausführliche Beschreibungen über den histologischen Befund liegen von *E. Bircher, Blauel* und *Reich, Sasaki* und *Mac Carrison* vor.

E. Bircher unterscheidet eine nodöse oder adenomatöse Form und eine parenchymatös-hyperplastische Form. Die Knötchen der ersteren Form sind charakterisiert durch Gruppen von unregelmäßig geformten oder erweiterten Bläschen, welche zum Teil leer, zum Teil mit Colloid gefüllt sind und oft papilläre Bildungen

aufweisen. Auch Drüsenschläuche mit Epithelwülsten, in denen eine Neubildung von Bläschen vor sich geht, kommen vor. Die Knötchen sind mehr oder minder scharf gegen ihre Umgebung abgesetzt. Die parenchymatös-hyperplastische Form tritt als Struma diffusa auf und ist meistens mit degenerativen Veränderungen des Epithels kombiniert. Diese bestehen in einer Desquamation der Epithelien, in Quellung des Protoplasmas, Auftreibung oder Pyknose der Kerne mit Schwund des Colloids. *Bircher* fand diese degenerativen Veränderungen besonders häufig bei Ratten, welche als Nahrung den Rückstand der Dyalisatormembran erhalten hatten; er nimmt deshalb an, daß hier eine besonders starke toxische Wirkung auf die Schilddrüse vorliege.

An die letzteren Befunde schließen sich diejenigen von *Sasaki* an, der bei der Injektion und Verfütterung von Faeces auch vorwiegend diffuse Strumen erhielt, die zum Teil starke Degenerationserscheinungen in Form von Epitheldesquamation, Kernpyknose und Colloidmangel zeigten. Dabei war das Stroma stark entwickelt und die Gefäße zum Teil stark gefüllt. Andererseits waren auch Proliferationserscheinungen vorhanden, z. B. solide Zellhaufen, Schläuche mit dunkelgefärbten Schaltkernen und Papillen; Knötchen waren selten und zeigten keine Degeneration. *Sasaki* glaubt, daß im Zentrum der Schilddrüsenlappen zunächst hyperplastische Prozesse einsetzen, die später allmählich in Degeneration übergehen.

Blauel und *Reich* legen besonderes Gewicht auf das Vorkommen von schlauchförmigen Partien und den kleinfollikulären Bau der kropfigen Rattenschilddrüse, indem sie sich auf die an der menschlichen Schilddrüse gewonnenen Ergebnisse der *Langhans*'schen Schule stützen. Nach ihnen sind die genannten Merkmale das histologische Kriterium einer epithelialen Wucherung. Knötchen wurden nur drei Mal beobachtet. Degenerative Veränderungen und geringen Colloidgehalt mit Auftreten von basophilen Schollen haben *Blauel* und *Reich* ebenfalls bei einer Anzahl von Tieren und zwar besonders in bestimmten Versuchsgruppen gesehen.

Eine sehr eingehende Studie hat *Mac Carrison* der Histologie der Rattenstruma gewidmet. Er hat in verschiedenen Gegenden Indiens zunächst die Schilddrüsen von 361 wilden Ratten nachgesehen und dabei nur ein einziges Mal einen Kropf gefunden,

der histologisch den Eindruck einer Struma diffusa colloides machte. Unter den übrigen 360 Ratten mit nicht vergrößerten Schilddrüsen fand er drei Typen vertreten, den der ruhenden Drüse mit großen, colloidhaltigen, rundlichen Bläschen und kubischem oder plattem Epithel, den der aktiv-sezernierenden Drüse mit kleineren Bläschen, kubischem Epithel und geringerem Colloidgehalt und endlich den der hyperplastischen, nicht kropfigen Drüse mit soliden Epithelmassen zwischen kleinen Bläschen oder mit unregelmäßig geformten, größeren Bläschen, in welche Epithelvorsprünge hineinragen. Weiße, in Käfigen gehaltene Ratten zeigten eine weit ausgesprochenere Tendenz zu spontaner Kropfentwicklung als die wilden Ratten, wobei wahrscheinlich hygienische und Ernährungsfaktoren mitspielen. Bei den kropfigen Schilddrüsen liegt eine Struma parenchymatosa diffusa vor mit folgenden Merkmalen: Zunahme der Höhe und Zahl der Bläschenepithelien, starke Neubildung von Bläschen, vermehrte Produktion und Absorption von Colloid, starke Zunahme des fibrösen Stromas und degenerative Veränderungen in den Parenchymzellen. Die Bläschen sind gewöhnlich viel kleiner als in der Norm und oft unregelmäßig gestaltet, knospenartige Vorsprünge in das Lumen sind häufig. An den Blutgefäßen fällt eine vermehrte Füllung und an den Arterien eine Verdickung der Wand auf, ferner kommen Mastzellen in den Interstitien vor. *Mac Carrison* beschreibt auch noch einen Fall von akutem Kropf mit sehr zahlreichen Knospen in der Wand der Bläschen, wobei im Zentrum jeder Knospe eine stark dilatierte Kapillare zu finden ist, dazu sind die Epithelien höher, das Colloid ist dünn und wenig färbbar. Bei weißen Mäusen ist das Bild des Kropfes in der Mehrzahl der Fälle gleich wie bei den Ratten, doch wurde hier zwei Mal eine Struma nodosa gefunden. Indem *Mac Carrison* einen Vergleich mit den von *Wegelin* angegebenen Merkmalen der Anfangsstadien der menschlichen Kropfbildung zieht, nimmt er für beide Arten von Kröpfen die gleiche Histogenese an und äußert die Ansicht, daß die kropfige Hyperplasie die Folge einer vermehrten Funktion ist, die durch vom Darm aus wirkende Toxine ausgelöst wird.

Nur kurz seien noch die Befunde der übrigen Autoren erwähnt. *Hirschfeld* und *Klinger* sahen vor allem eine dichtere Struktur der kropfigen Drüsen mit kleineren Follikeln, ferner eine Vermehrung der Zellen, besonders der Kerne, Verminderung des

Colloids, basophile Colloidschollen, Hyperaemie und bei alten Fällen auch Vermehrung des Bindegewebes. Degenerative Veränderungen der Epithelien wurden meist nur bei sehr starker Reaktion angetroffen, Adenome waren selten. Ungefähr gleich lauten die Befunde von *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner*, diese Autoren erwähnen jedoch auch noch eine Verdickung der bindegewebigen Kapsel mit mäßig zahlreichen Infiltraten von Rundzellen. Vereinzelt wurden kleine, umschriebene Knötchen beobachtet, die aus stark erweiterten, colloidhaltigen Bläschen bestanden, aus deren Wand proliferierende Leisten ins Innere vorsprangen. *Roussy,* der die Rattenkröpfe von *Répin* histologisch untersuchte, fand in ihnen unregelmäßig vergrößerte Follikel mit Epithelwucherung in der Wand derselben und wenig Colloid. Die Gefäße waren erweitert. *Roussy* spricht von einer langsamen entzündlichen Reaktion der Schilddrüse auf die mit dem Wasser aufgenommene Noxe. Bei den von *Beitzke* untersuchten Rattenkröpfen *Messerlis* wird folgender Befund angegeben: Kleine und hypertrophische Alveolen wechseln ab, das Colloid ist vermehrt, die Zellen nicht degeneriert. Nach der beigegebenen Abbildung zu schließen, waren die Bläschen vor allem verkleinert. Endlich ist noch *Breitner* zu erwähnen, nach dessen Ansicht das Kropfwasser eine Colloidanhäufung in den Follikeln bewirken soll.

Eigene Untersuchungen.

Wir haben im ganzen zirka 150 Schilddrüsen von kropfigen und nicht kropfigen Ratten untersucht, ferner eine Anzahl Schilddrüsen von Kaninchen und Meerschweinchen.

Technik.

Die Schilddrüsen der Ratten aus den verschiedenen Versuchsstationen der schweizerischen Kropfkommission wurden uns in fixiertem Zustande übergeben. Nur die Drüsen der Serie von Herrn Prof. *Kocher* haben wir unfixiert erhalten. Die Fixation geschah stets in 4 % Formol. Die Drüsen wurden zusammen mit Larynx, Trachea und Oesophagus eingelegt. Nach Härtung in Alkohol von steigender Konzentration wurden die Präparate in Celloidin eingebettet und in zahlreiche Stufenschnitte zerlegt, sodaß uns stets Schnitte aus den verschiedenen Höhen der beiden Lappen zur Verfügung standen. Die Schnitte wurden mit Hämalaun-Eosin, Elastin Weigert und nach van Gieson gefärbt. Bei einzelnen Schnitten wurden auch andere Färbungsmethoden angewandt, so z. B. die Färbung auf phosphorsauren Kalk nach *von Kossa.*

A. Normale Rattenschilddrüsen.

Um uns ein Urteil über die normale Rattenschilddrüse zu verschaffen, haben wir zunächst eine Serie von 10 frisch aus Berlin importierten Ratten untersucht. Das Körpergewicht dieser Ratten war zwischen 53 und 85 gr, durchschnittlich betrug es 65 gr. Es handelte sich also um nicht völlig ausgewachsene Tiere. Die Dimensionen der Schilddrüsenlappen waren bei allen Tieren fast dieselben, sie betrugen 4 : 2 : 1,5 mm. Bei älteren Tieren mit einem Gewicht von 150—200 g, welche der eine von uns (W.) später untersuchte, fanden sich als maximale Maße 6 : 3 : 2,5 mm. *Bircher* fand bei Ratten, die aus Norddeutschland stammten und in Basel gezüchtet waren, 5 : 3 : 2 mm, und nach *Hirschfeld* und *Klinger* schwanken die Dimensionen der einzelnen Lappen bei Ratten aus Norddeutschland um 5 : 2 : 2 mm, während *Blauel* und *Reich* als obere Grenze der normalen Länge und Breite 7 : 3,5 mm angeben, da sie bei einzelnen Berliner Ratten eine Länge von 6,5 mm und eine Breite von 3,5 mm konstatierten. Damit dürften freilich die Grenzen der Norm etwas zu weit gesteckt sein. Denn es muß in Betracht gezogen werden, daß nach Angaben von *Davidsohn* Berlin nicht ganz kropffrei ist. Aber praktisch sind eben die Berliner Ratten gegenwärtig fast das einzige erhältliche Vergleichsmaterial aus einer wenigstens annähernd kropffreien Gegend. Damit soll zugleich die Anregung gemacht werden, die Größe der Rattenschilddrüsen in sicher kropffreien Gegenden (z. B. Kiel) zu bestimmen.

Die Farbe der frischen Schilddrüsen war stets ein ziemlich lebhaftes Rot. Der Isthmus, welcher die beiden Lappen verbindet, ist bei der Ratte sehr dünn und von bloßem Auge kaum sichtbar.

Das histologische Bild der normalen Rattenthyreoidea, wie wir es bei frisch aus Berlin importierten Ratten (Tafel I, Fig. 1) gefunden haben, können wir wie folgt fixieren: Eine Einteilung der Thyreoidea in einzelne Läppchen, wie wir sie beim Menschen antreffen, existiert bei der Ratte entweder gar nicht, oder nur in sehr unvollkommener Weise, höchstens bewirken grössere Blutgefäße und sehr schmale Züge von Spindelzellen in einzelnen Schnitten eine undeutliche Septierung, die aber selten zu einer allseitigen Abgrenzung des Parenchyms fort-

schreitet.* Die ganze Thyreoidea besteht aus Bläschen, die fast immer in den Randpartien etwas grösser als in der Mitte sind. Meistens beträgt ihr Durchmesser in der Peripherie 90—120 μ, im Zentrum 45—60 μ, wobei vom Zentrum nach der Peripherie hin eine allmähliche Größenzunahme stattfindet. Einzelne peripher gelegene Bläschen erreichen jedoch einen Durchmesser von 150 μ. Andererseits kommen im Isthmus und im Zentrum auch einige ganz kleine Bläschen von 20—30 μ Durchmesser vor. Individuelle Verschiedenheiten in der Größe der Bläschen kommen vor, doch sind sie nicht bedeutend. Die Form der Bläschen ist rund oder oval, manchmal auch mehr eckig, da sich benachbarte Bläschen gegenseitig abplatten. Das Epithel der Bläschen ist meistens kubisch, seltener niedrig zylindrisch oder leicht abgeplattet. Die Epithelien bilden einen regelmäßigen, gegen das Lumen scharf abgegrenzten Wandbelag, dessen Kerne in gleicher Höhe liegen und meistens der Basis der Zellen etwas genähert sind. Die Höhe der Epithelien beträgt im allgemeinen 7 μ, der Durchmesser der Kerne 4,5—5 μ. Letztere sind rundlich oder oval, die ovalen Kerne sind mit ihrer Längsachse nicht selten parallel zum Rand der Alveolen gestellt. Die Kerne besitzen eine deutliche Chromatinstruktur und ein sehr feines Kernkörperchen, das sich mit Hämalaun tief blau färbt. Neben solchen bläschenförmigen Kernen kommen auch einzelne dunklere vor, deren Form manchmal zackig ist. Solche Kerndegenerationsformen sind aber selten. Das Protoplasma der Epithelien ist hell, färbt sich nur wenig mit Eosin und lässt nur bei stärkster Vergrößerung eine feine Körnelung erkennen. Die Zellgrenzen treten nur selten deutlich hervor. Verschiedene Zelltypen im Sinne der *Langendorff*'schen Haupt- und Colloidzellen haben wir nie gesehen.

Zum Bild der normalen Rattenschilddrüse scheint nun zu gehören, daß die Lumina der Bläschen mit einem schwachglänzenden Colloid ausgefüllt sind, das sich mit Eosin nur wenig färbt und homogen oder ganz feinkörnig erscheint. In den peripher gelegenen Bläschen ist das Colloid oft durch das eindringende Fixationsmittel an die zentrale Seite der Bläschen verlagert worden, wo es einen Halbmond bildet. Alle diese Eigen-

* Erst in letzter Zeit haben wir bei einigen Ratten eine deutliche Läppchenzeichnung gesehen, wobei aber die Septen sehr schmal und arm an Zellen und Fasern waren.

schaften weisen darauf hin, dass das Colloid eine ganz dünnflüssige Beschaffenheit besitzt. Colloid von bläulicher Farbe (bei Hämalaunfärbung) haben wir nie beobachtet. In einzelnen Bläschen ist das Colloid sehr spärlich, manchmal auf einige feine blasse Körnchen beschränkt, doch kommen nur ausnahmsweise völlig leere Bläschen vor.

Im Lumen der Bläschen begegnet man hie und da auch einzelnen desquamierten Epithelien, die im Colloid suspendiert sind. Sie sind rundlich oder oval, manchmal stark aufgequollen und mit Vacuolen durchsetzt. Die Kerne sind fast immer geschrumpft, oft von zackiger Gestalt, ihr Chromatin ist verklumpt. Hie und da ist überhaupt keine färbbare Kernsubstanz mehr vorhanden. Selten finden sich mehr als drei desquamierte Epithelien in einem Bläschen und auch die Zahl der Bläschen, welche desquamierte Epithelien enthalten, ist meistens sehr gering. Nur bei einer Ratte haben wir eine ziemlich bedeutende Epitheldesquamation gefunden, die aber auch nur die Minderzahl der Bläschen betraf. Die Epithelien waren hier meist von der Wand der Alveolen abgelöst und lagen in wirren Haufen im Lumen. Da aber in dieser Schilddrüse auch stärkere Blutungen im Stroma und in den Bläschen vorhanden waren und die Desquamation in der Nachbarschaft der Blutungen am stärksten war, so können wir uns des Eindruckes nicht erwehren, daß es sich um eine rein agonale Erscheinung handelt, die auf Trauma bei der Tötung des Tieres zurückzuführen ist.

In einzelnen Schilddrüsen haben wir an der Peripherie hie und da größere Bläschen angetroffen, deren Epithel sich durch kleine polsterförmige Vorsprünge ins Lumen auszeichnet. Das Epithel dieser Papillen ist vom übrigen Bläschenepithel deutlich verschieden; es ist zylindrisch und seine Zellen sind schmaler als die andern. Die Kerne sind infolgedessen dicht gelagert, sie sind oft kleiner als die übrigen Kerne, von ovaler Form und mit ihrer Längsachse senkrecht zur Alveolenwand gestellt. Ueberdies fallen sie durch ihren Reichtum an Chromatin auf. Wir haben es hier offenbar mit Stellen zu tun, wo das Epithel lebhaft proliferiert. Weil die jungen Epithelzellen ohne Aenderung der Spannungsverhältnisse im alten Wandbelag keinen Platz finden, bildet sich der Vorsprung ins Lumen hinein, wo die Spannung geringer ist. Da sich unter dem Epithel dieser Papillen nicht

selten kleine Kapillaren und einzelne Epithelien, die mit dem zylindrischen Oberflächenepithel zusammenhängen, finden, so wird man an die Bilder erinnert, wie sie *Sanderson* in den menschlichen Schilddrüsen zur Zeit der Pubertät gesehen hat. Doch haben wir so überzeugende Bilder von Bläschenneubildung, wie sie *Sanderson* beschreibt, nie beobachtet.

Da unser Material, wie erwähnt, von nicht ganz ausgewachsenen Tieren stammt, so erscheint es uns wahrscheinlich, daß die Bilder von Epithelproliferation mit dem normalen Wachstum der Schilddrüsen zusammenhängen.

Schlauchförmige Epithelformationen kommen in der normalen Rattenschilddrüse nur ganz ausnahmsweise vor. Wir haben sie nur in ganz wenigen Fällen in der Nähe des Isthmus oder in diesem selbst angetroffen. Ferner ist zu bemerken, daß wir solide Zellhaufen in der normalen Thyreoidea nicht vorgefunden haben. Die auf den ersten Blick solid erscheinenden Zellhaufen ließen sich bei genauerer Untersuchung mit der Mikrometerschraube stets als Tangentialschnitte von kleinen Bläschen erkennen.

Endlich sind noch die Verhältnisse des Stromas zu erörtern. Die Rattenschilddrüse besitzt bedeutend weniger Stützgewebe als die menschliche Schilddrüse. Dies erklärt sich vor allem durch den fast gänzlichen Mangel an interlobulären Septen. Aber auch das Stroma zwischen den einzelnen Bläschen ist sehr spärlich und wird fast nur von Kapillaren gebildet. Bei Hämalauneosinfärbung ist meistens gar kein Bindegewebe sichtbar und bei van Giesonfärbung werden nur wenige ganz feine Fäserchen außerhalb der Kapillarwand dargestellt. Deutliche Collagenfibrillen sind in größerer Zahl nur längs der größeren Gefäße nachweisbar. Hingegen werden bei Versilberung nach der Methode von Bielschowsky-Maresch feinste Fäserchen sichtbar, die zwischen Kapillarwand und Follikelepithel liegen und in der Längsrichtung die Kapillaren zu begleiten scheinen. Elastische Fasern fehlen außerhalb der Gefäßwandungen.

Mit Blutgefäßen ist die Rattenschilddrüse sehr reichlich versorgt. Die Arterien treten von mehreren Stellen der Kapsel in das Organ ein und verzweigen sich rasch. Arterienknospen, analog den von *Horne* und *Schmidt* in der menschlichen Schilddrüse gefundenen, haben wir nur selten gesehen. Die Kapillaren,

welche ein engmaschiges Netzwerk zwischen den Bläschen bilden, grenzen mit ihrer endothelialen Wand fast überall direkt an das Bläschenepithel an. Hie und da sieht man in Schilddrüsen mit stärkerem Blutgehalt auch kleine seitliche tropfenförmige Ausbuchtungen, die mit den von *Zeiss* beschriebenen Kapillarerweiterungen übereinstimmen. Sie schieben sich meist zwischen zwei Epithelzellen ein. Die Kapillaren geben ihr Blut an kleine Venen ab, deren Wandung meist nur aus dem Endothel und einer ganz dünnen Bindegewebsschicht besteht. Man sieht manchmal Durchschnitte durch Venen, in welche von mehreren Seiten Kapillaren unter allmählicher Erweiterung ihres Lumens einmünden, so daß der Venendurchschnitt eine sternförmige Gestalt besitzt. In der Wandung der größeren Venen, welche zum Teil in Begleitung der Arterien, zum Teil unabhängig von ihnen zur Kapsel verlaufen, sind elastische Fasern und einzelne glatte Muskelfasern nachweisbar.

Lymphgefäße mit eigener endothelialer Wandung haben wir nirgends angetroffen. Wahrscheinlich existieren nur feine Lymphspalten zwischen Kapillarendothel und Follikelepithel. Eine Ausfüllung solcher Spalten mit colloidähnlicher Substanz ist uns bei den Berliner Ratten nicht begegnet. Hingegen haben wir bei andern Ratten homogene Massen, die sich färberisch gleich wie Colloid verhielten, in größeren Mengen in solchen Spalten gesehen, so daß also anzunehmen ist, daß auch in der Rattenschilddrüse die Sekretabfuhr hauptsächlich auf dem Lymphwege stattfindet. Homogene, mit Eosin färbbare Massen kommen auch in den Lumina der Venen öfters vor, doch handelt es sich nur um geronnenes Blutplasma, in welchem eine Beimischung von Colloid nicht zu beweisen ist.

Was endlich die Nerven anlangt, so haben wir der Zahl und Ausbreitung derselben keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Kleine Bündel markloser Fasern haben wir stets nur in der Kapsel, nie im Innern der Thyreoidea wahrgenommen.

Um uns eine Vorstellung von der Entwicklung der Rattenschilddrüse zu verschaffen, haben wir auch die Schilddrüsen von zwei Rattenfoeten, sowie die Drüsen von drei neugeborenen Ratten untersucht.* Von den Foeten wurden Schnittserien angelegt.

---

* Das Material verdanken wir der Güte von Herrn Prof. Askanazy in Genf.

Beim Foetus von 15 mm Länge finden wir folgende Verhältnisse: Die beiden Schilddrüsenlappen sind größtenteils in dem Winkel zwischen Larynx, resp. Trachea einerseits und dem Oesophagus andererseits gelagert. Nur zu unterst rücken die beiden Lappen seitlich von der Trachea etwas weiter nach vorn, um sich schließlich vor der Trachea zu einem ganz dünnen strangförmigen Isthmus zu vereinigen. Der obere Pol der beiden Seitenlappen liegt ungefähr in der Höhe des Larynxeingangs.

Die Schilddrüse besitzt in diesem Stadium noch keine bindegewebige Kapsel. Sie besteht zum größten Teil aus soliden, netzförmig verbundenen Zellsträngen, welche durchschnittlich 25 μ breit sind und aus kleinen polyedrischen Zellen bestehen. Das Protoplasma der Zellen ist spärlich und blaß gefärbt, die Kerne sind verhältnismäßig groß und chromatinreich. Mitosen sind nicht selten. Die Zellstränge enthalten in der Breite meistens 5 bis 6 solcher Zellen. Hie und da, namentlich an der Peripherie der Schilddrüse, zeigen nun die Zellstränge kolbige Anschwellungen von 30—50 μ Durchmesser. Diese Anschwellungen erscheinen zum Teil noch solid, zum Teil jedoch lassen sie in der Mitte ganz deutlich ein kleines Lumen erkennen, welches von regelmäßig angeordneten kubischen oder niedrig zylindrischen Zellen umgeben ist. Die Kerne dieser Zellen sind auf der vom Lumen abgewendeten Seite gelegen. Diese primitiven Bläschen sind jedoch, wie sich in den Serienschnitten sicher feststellen läßt, noch in Verbindung mit den soliden Strängen, eine vollständige Abschnürung hat noch nicht stattgefunden. Manchmal finden sich im Verlaufe eines Zellstranges mehrere kleine Bläschen, sodaß der Strang ein rosenkranzförmiges Aussehen gewinnt. An einzelnen Stellen sind in den Strängen auch längliche Lumina zu sehen, wir haben also auch die ersten Drüsenschläuche vor uns. Colloid ist noch nirgends wahrnehmbar. Der Isthmus erscheint als vollkommen solider Strang und Reste des Tractus thyreoglossus sind nirgends nachweisbar.

Die epithelialen Zellstränge sind durch Zwischenräume getrennt, welche meistens schmaler sind als sie selbst. Das Stroma besteht aus spärlichen Bindegewebszellen und aus Kapillaren, welche von der Peripherie her zwischen die Stränge vordringen. Die Kapillaren sind nur mäßig weit, ihr Endothel berührt das Epithel der Stränge.

Bei einem Foetus von 18 mm Länge sind zum Teil auch noch solide Zellstränge vorhanden, doch ist die Bildung von Bläschen schon weiter vorgeschritten. Letztere sind viel zahlreicher geworden und erscheinen im einzelnen Schnitt öfters schon völlig isoliert und allseitig vom Stroma umgeben. Doch zeigen die Schnittserien, daß meistens noch eine direkte Verbindung mit benachbarten Bläschen oder ein Uebergang in einen soliden Epithelstrang vorhanden ist. Auch kurze Drüsenschläuche sind häufiger als früher. Die Lumina sind noch sehr eng und enthalten kein Colloid. Im allgemeinen sind die Schläuche und Bläschen auf der lateralen Seite der Lappen zahlreicher als auf der medialen, dort scheint also die Differenzierung rascher fortzuschreiten. Zwischen den Strängen und Bläschen liegen junge Bindegewebszellen und Kapillaren, die stellenweise als weite Lakunen erscheinen, sodaß ein Bild entsteht, das ein wenig an die lakunäre Vascularisation von *Wölfler* erinnert.

Die Anlage des Epithelkörperchens ist bei beiden Foeten lateral von der

Schilddrüse sehr deutlich zu erkennen, sie steht mit dem Gewebe der Schilddrüse in direkter Berührung. Ebenso schließt sich unten an den Isthmus der Schilddrüse direkt der Thymus an.

Bei der neugeborenen Ratte ist die Schilddrüse durch eine bindegewebige Kapsel scharf begrenzt und zeigt auch eine Andeutung von Läppchen, indem da und dort bindegewebige Septen von der Kapsel aus ins Innere der Drüse ziehen. Das Drüsengewebe selbst besteht fast ausschließlich aus kleinen Bläschen von runder Form und zirka 15 μ Durchmesser. Doch sind größere Bläschen von 20—30 μ Durchmesser auch nicht selten, letztere liegen meist am Rande. Solide Zellhaufen oder Stränge sind sehr spärlich und auch schlauchförmige Formationen kommen nur selten vor. Das Epithel der Bläschen ist sehr regelmäßig, kubisch oder niedrig zylindrisch, die Kerne sind bläschenförmig, das Protoplasma blass, eosinrot und gegen das Lumen durch einen dunkleren Saum scharf begrenzt. Das Lumen ist meistens leer, nur selten findet sich etwas feinkörniges oder homogenes Colloid in einem Teil des Lumens. Die Bläschen sind durch schmale Kapillaren von einander getrennt oder sie berühren sich direkt. Elastische Fasern sind nur in den größeren Septen nachweisbar.

Es läßt sich also sagen, dass die Entwicklung der Rattenschilddrüse im grossen und ganzen gleich wie beim Menschen verläuft, indem sich aus einem Netzwerk solider Zellstränge allmählich innerhalb knospenartiger Auftreibungen kleine Lumina bilden, um welche sich das Epithel regelmäßig anordnet. Durch Abschnürung dieser primitiven Bläschen bilden sich dann die definitiven Drüsenbläschen, welche bei der neugeborenen Ratte schon vollkommen fertig gebildet sind.

In Ergänzung der Befunde bei älteren Ratten haben wir auch die Schilddrüse einer jungen Ratte von 20 Gramm Gewicht untersucht. Auch diese Ratte stammte aus Berlin. Das histologische Bild unterscheidet sich von dem der ältern Ratten in der Hauptsache nur durch die geringere Größe der Bläschen (durchschnittlich 20—30 μ) und durch den fast völligen Mangel an Colloid. Die meisten Bläschen sind leer, nur in wenigen sind Spuren von Colloid zu finden.

Auf das intensive Wachstum der Drüse weisen da und dort verstreute Mitosen hin. Ferner finden wir Bilder, die mit der Neubildung von Bläschen zusammenhängen. An das Wandepithel mancher Bläschen setzt sich außen ein kleinerer solider Haufen von Epithelien an, der dem Bläschen wie ein Sproß aufsitzt. Ferner sieht man manchmal in einem soliden Epithelhaufen

ein ganz kleines Lumen, und schließlich trifft man auch Stellen an, wo zwei annähernd gleichgroße Bläschen mit regelmäßigem Epithel so dicht aneinanderliegen, daß die Epithelien einander direkt berühren. Es liegt natürlich nahe, sich aus diesen Bildern eine Reihe zu konstruieren, welche sich als eine allmähliche Abschnürung eines ursprünglich soliden Epithelsprosses auslegen läßt. Nachdem in diesem Sproß durch Auseinanderweichen der Epithelien ein Lumen entstanden ist, bedarf es nur noch der Trennung durch einwachsendes Stroma, um das junge Bläschen vom alten zu sondern. Daß gerade an der Stelle der Epithelsprosse eine lebhafte Epithelwucherung stattfindet, beweist das Vorhandensein von Mitosen an solchen Stellen. Der Vorgang der Epithelsprossung an den alten Bläschen entspricht durchaus der Art der Bläschenneubildung, wie sie von *Isenschmid* an der kindlichen Schilddrüse des Menschen beschrieben worden ist.

Stellenweise sieht man auch längliche Schläuche, deren Epithel Erhebungen zeigt. Oder es stehen sogar die Epithelien der beiden Längsseiten eines solchen Schlauches an einer oder mehreren Stellen in direkter Berührung. Natürlich ist es sehr schwierig, hier Tangentialschnitte auszuschließen; aber man gewinnt doch den Eindruck, daß auch durch allmähliche Abschnürung von Teilen eines solchen Schlauches neue Bläschen entstehen können. Dabei ist die Vermehrung der Epithelien und das Verwachsen der gegenüberliegenden Epithelvorsprünge das primäre; erst später wächst das Stroma nach und trennt das neue Bläschen völlig ab.

Solide Zellhaufen sind auch in dieser Drüse in sehr geringer Zahl zu sehen. Auch hier handelt es sich meistens um Tangentialschnitte von kleinen Bläschen oder dann um die oben erwähnten Sproßbildungen an älteren Bläschen.

Bei einer frisch aus Wien importierten Ratte, über deren Körpergewicht wir leider keine Angaben besitzen, sind die histologischen Verhältnisse der Thyreoidea fast dieselben, wie bei den Berliner Ratten. Einzig der Durchmesser der Bläschen ist geringer, er beträgt nur 30—45 μ. Bei zwei andern Wiener Ratten fanden wir jedoch ausgesprochene Kropfbildung. Dies entspricht den Erfahrungen von *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *Wagner von Jauregg,* die bei in Wien gehaltenen Ratten ebenfalls hie und da Kröpfe auftreten sahen.

Das Bild, das wir hiermit von der normalen Schilddrüse der

weißen Ratte gezeichnet haben, stimmt im großen und ganzen mit den Beschreibungen von *Hirschfeld* und *Klinger, Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner, Blauel* und *Reich* überein. Doch ergeben sich gegenüber den letztern Autoren in den Einzelheiten doch einige Unterschiede. Diese liegen erstens in den Angaben über die Größenverhältnisse der Bläschen und Epithelien. *Blauel* und *Reich* nehmen als Durchschnittsgröße der Follikel 15—25 μ an, ferner eine Höhe des Epithels von 2,5—4,5 μ. Diese auffallend geringen Maße beruhen jedoch nach einer Mitteilung von Herrn Privatdozent Dr. Reich darauf, daß die Zahlen sich auf Teilstriche des Okularmikrometers von Zeiss beziehen und nicht auf μ umgerechnet sind. Wir haben bei Zählung der Okularmikrometerteilstriche dieselben Werte wie *Blauel* und *Reich* gefunden, sodaß also hier nicht eine tatsächliche Differenz vorliegt. Hingegen hat *E. Bircher*, nach der von ihm gegebenen Abbildung zu schließen, bei seinen Kontrolltieren keine normalen, sondern bereits hyperplastische Drüsen vor sich gehabt, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß *Bircher* die Ratten nicht aus einer kropffreien Gegend bezog.

Ferner haben wir im Gegensatz zu *E. Bircher, Blauel* und *Reich* solide Epithelhaufen, d. h. also undifferenziertes Follikelepithel, wie es namentlich von *Wölfler* für die menschliche Schilddrüse beschrieben wurde, in der Schilddrüse von älteren Ratten nie gesehen. Man muß sich, wie schon oben erwähnt, davor hüten, Tangentialschnitte durch kleine Follikel für solide Zellhaufen zu halten. Und endlich haben wir bei unsern Berliner Ratten nur ausnahmsweise degenerative Veränderungen im Sinne einer stärkeren Desquamation beobachtet und zwar nur bei gleichzeitigen Haemorrhagien, so daß sich die Desquamation traumatisch erklären läßt und sicher agonal zu stande gekommen ist. Wir geben allerdings ohne weiteres zu, daß wir nicht so viele normale Tiere untersucht haben, wie *Blauel* und *Reich* und daß uns vielleicht deshalb stärkere Grade von Degeneration entgangen sind. Sehr geringe Grade von Desquamation, sowie Degeneration einzelner Kerne von Epithelien haben wir auch oft gesehen, es sind dies Bilder, die uns von der menschlichen Schilddrüse her genugsam bekannt sind. Es darf jedenfalls nicht wundernehmen, daß auch das Schilddrüsenepithel, ähnlich wie andere Epithelien, im Laufe des Lebens einer Erneuerung bedarf, wobei

jeweilen die alternden Zellen ins Lumen abgestoßen und im Colloid aufgelöst werden.

Bei einer wilden, grauen Ratte, welche in Bern gefangen wurde und 223 gr wog, hatten die Lappen der Schilddrüse nur eine Grösse von 5 : 2,5 : 2 mm. Beide Lappen waren gleich groß. Das histologische Bild war folgendes:

An der Peripherie der Lappen größere, ovale oder rundliche Bläschen von 90—150 μ Durchmesser. Im Zentrum kleinere Bläschen von 45—60 μ Durchmesser. Epithel meistens leicht abgeplattet, hie und da auch kubisch, meistens 7 μ hoch, gegen das Lumen scharf begrenzt, mit undeutlichen Zellgrenzen. Kerne rundlich oder oval, von 4,5—5 μ Durchmesser, ziemlich gleichmäßig chromatinhaltig. Protoplasma mit Eosin nur mäßig färbbar. Im Lumen der Bläschen fast ausnahmslos mit Eosin blaßrot gefärbtes, schwach glänzendes Colloid, welches jedoch die Bläschen meistens nicht ganz ausfüllt, sondern durch das eindringende Fixationsmittel nach der trachealen Seite verdrängt ist und sich dort manchmal in Form eines Halbmondes abgelagert hat. Stroma sehr spärlich. Keine deutliche Läppchenzeichnung. Gefäße mäßig gefüllt.

Die Schilddrüse dieser wilden Ratte zeigt also genau das gleiche histologische Bild, wie die Schilddrüsen der kropffreien weißen Ratten. Bei der geringen Größe des ganzen Organs dürfen wir diese Schilddrüse als völlig normal bezeichnen.

Allerdings scheinen nach den Mitteilungen von *Watson* auch bei den wild lebenden Ratten recht erhebliche Verschiedenheiten in der Schilddrüsenstruktur vorzukommen. Der colloidreiche Typus, entsprechend der von uns untersuchten Ratte, ist nach diesem Autor der häufigste. Daneben werden aber auch colloidarme Drüsen mit kleinen Bläschen und sogar colloidfreie mit Desquamation und Degeneration des Epithels angetroffen. Die an einem bestimmten Standort gefangenen Ratten zeigen stets dasselbe Bild, woraus *Watson* auf einen Einfluß der Nahrung auf den Bau der Schilddrüse schließt.

In ähnlicher Weise hat auch *Mac Carrison,* der eine sehr große Zahl von wilden Ratten in Indien untersucht hat, den histologischen Bau der Schilddrüse je nach dem Standort verschieden gefunden. In einer kropffreien Gegend der Ebene (Delhi)

bot die große Mehrzahl der Schilddrüsen das Bild der ruhenden, colloidreichen Drüse dar, während in einer indischen kropffreien Hügelgegend (Kasauli) der «aktiv sezernierende» Typus mit kleineren Bläschen und höherem Epithel in größerer Zahl vertreten war. Noch zahlreicher war dieser letztere Typus in einer hoch gelegenen Kropfgegend (Sanawar) und hier traten auch histologisch hyperplastische Drüsen, welche in der Ebene und im kropffreien Hügelland nur selten (12—13 %) angetroffen wurden, als Vorläufer der Kropfbildung in erheblicherer Häufigkeit auf (21 %). *Mac Carrison* führt die Epithelbeschaffenheit seiner «aktiv sezernierenden» Drüsen auf den Sauerstoffmangel in den höheren Regionen zurück, was mit der Ansicht von *Mansfeld* und *Müller* vereinbar wäre, wonach Sauerstoffmangel eine erhöhte Funktion der Schilddrüse verursachen würde. Ebenso stimmt mit dieser Hypothese überein, daß schilddrüsenlose Ratten nach *Streuli* für hochgradige Luftverdünnung lange nicht so empfindlich sind, wie normale Tiere. Nach *Streuli* wirkt freilich der Sauerstoffmangel nicht direkt auf die Schilddrüse, sondern es spielt die Zelloxydation die Hauptrolle, wobei noch feinere Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Milz einerseits und Knochenmark andererseits in Betracht fallen sollen. Gegenüber der Theorie von *Mac Carrison* ist allerdings zu bemerken, dass die Experimente von *Blauel* und *Reich* mit künstlicher Trachealstenose bei Ratten ein histologisches Bild der Schilddrüse ergeben haben, welches keineswegs für eine vermehrte Funktion spricht, sondern den Typus der ruhenden Drüse mit reichlichem Colloid darbietet. Allerdings geben auch *Blauel* und *Reich* zu, daß wenigstens im Anfang des Sauerstoffmangels eine vermehrte Funktion der Schilddrüse vorliegen könne, experimentell und histologisch erhärtet ist diese Theorie jedoch nicht.

Mit Rücksicht auf die eben angedeutete Rolle der Schilddrüse im Stoffwechsel müssen wir auch noch die Frage erörtern, welchen Einfluß die Art der Ernährung auf das histologische Bild der Rattenschilddrüse haben kann. Es wurde ja oben schon erwähnt, daß *Watson* die bei wilden Ratten gefundenen Verschiedenheiten im histologischen Bild der Schilddrüse auf Unterschiede der Nahrung zurückführt. *Watson* ist dieser Frage aber auch experimentell nachgegangen und hat bei jungen, nur mit Ochsenfleisch ernährten Ratten nach einigen

Monaten in einem Viertel der Fälle eine Vergrößerung der Schilddrüse und mikroskopisch bei fast allen Tieren Hyperaemie, Wucherung des Epithels und Verminderung des Colloids konstatiert. Sogar die saugenden Jungen sollen bei Fleischnahrung der Muttertiere eine Beeinflussung der Schilddrüse im Sinne des Colloidmangels, geringer Bläschenbildung und Hyperaemie zeigen. In ähnlicher Weise hat auch *Tanberg* bei jungen, mit Fleisch und etwas Heu gefütterten Ratten eine Vergrößerung der Schilddrüse mit vermehrtem Zellwachstum konstatieren können. Endlich ist noch zu erwähnen, daß *Fordyce* in der Rattenschilddrüse bei reiner Milchnahrung große, colloidreiche Bläschen mit kleinen Epithelien, bei Fütterung mit Milch und Brot hingegen kleinere, weniger colloidhaltige Bläschen mit zylindrischem Epithel fand.

Bei der Deutung dieser Befunde ist wohl am ehesten die Annahme gerechtfertigt, daß bei reichlicher Aufnahme von Eiweißnahrung auch der Stickstoffumsatz im Körper erheblich ansteigt und daß dadurch ein funktioneller Reiz auf die Schilddrüse ausgeübt wird. Man wird deshalb *Tanberg* beipflichten müssen, wenn er die Vergrößerung der Schilddrüse als eine Art Arbeitshypertrophie auffasst.

Im Anschluß an die Mitteilungen von *Watson, Tanberg* und *Fordyce* hat der eine von uns (W.) eine Reihe von Versuchen angestellt, welche den Einfluß der Ernährung auf die Schilddrüse prüfen sollten. Je drei Ratten wurden ausschließlich mit Ochsenfleisch, Schweinespeck oder Zucker gefüttert und mit destilliertem Wasser getränkt und dann nach verschiedener Zeit (1, 3, 15 Tagen) getötet. Ein mit Fleisch gefüttertes Tier ging am 15. Tage zu Grunde. Der histologische Befund war nun bei allen drei Arten der Ernährung derselbe, denn stets fanden sich colloidhaltige Follikel mit kubischem oder leicht abgeplattetem Epithel. Wucherungs- oder Degenerationserscheinungen waren nicht nachweisbar, einzig die nach 15 Tagen gestorbene Ratte, die mit Fleisch gefüttert worden war, zeigte eine starke Atrophie des Epithels, also gerade das Gegenteil von dem, was erwartet wurde.

Jedenfalls läßt sich aus diesen Versuchen folgern, daß die Rattenschilddrüse auf alimentäre Einflüsse auf keinen Fall sehr rasch reagiert. Sie scheint sich hierin ganz anders zu verhalten als die Hundeschilddrüse, die nach den Mitteilungen von *Missiroli*

schon nach 12 Stunden infolge von Eiweißnahrung ihr histologisches Bild im Sinne einer Vergrößerung der Epithelien und eines Colloidschwundes ändern soll.

Watson und *Tanberg* haben allerdings ihre Versuche mit Ratten des gleichen Wurfes durch 1½ bis vier Monate hindurch fortgesetzt und bei den mit Fleisch ernährten Tieren deutliche Veränderungen des histologischen Bildes erzielt. Unsere negativen Ergebnisse sind also gegenüber ihren Befunden nicht beweisend. Wir möchten auch noch anführen, daß bei zwei Ratten, die während acht Monaten mit Fleisch gefüttert und während dieser Zeit mit Berner Leitungswasser getränkt wurden, in einem Teil der Schilddrüse kleinere Bläschen als in der Norm und einige solide Zellhaufen vorhanden waren, was also auf eine gewisse Zellwucherung hindeutet. Da jedoch diese Ratten lange Zeit in einer Kropfgegend lebten, so ist natürlich nicht ganz ausgeschlossen, daß ein Teil der Zellwucherung durch die Kropfnoxe verursacht war. Um in dieser Frage wirklich klar zu sehen, müssen solche Versuche mit längerer Dauer in einer durchaus kropffreien Gegend angestellt werden.

Um den Einfluß cadaveröser Zersetzungen auf das histologische Bild der Schilddrüse zu studieren, haben wir vier Ratten zu verschiedener Zeit nach dem Tode seziert. Die Schilddrüsen wurden dann sofort in Formol fixiert. Es handelte sich um frisch aus Wien importierte Tiere, von denen eines spontan einging, während die übrigen durch Schlag auf den Kopf getötet wurden. Die Tiere wurden nach der Tötung bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

1. 7 Stunden nach der Tötung seziert.

   Bläschen größtenteils colloidhaltig. Colloid meist blaßrot, zum Teil retrahiert, hie und da blaue Schollen. Epithel gut erhalten. Kerne bläschenförmig. In einzelnen Bläschen geringe Desquamation.

   Trachealepithel gut erhalten.

2. 12 Stunden nach der Tötung seziert.

   Colloid sehr spärlich. Epithel noch in situ, Kerne hie und da zackig und dunkel. Geringe Desquamation.

   Trachealepithel stellenweise desquamiert.

3. 20 Stunden nach spontanem Tod seziert.

   Mehrzahl der Bläschen frei von Colloid, nur in wenigen Bläschen geringe Mengen von blaßrotem Colloid. Epithel zum Teil noch in situ, in vielen Bläschen jedoch gelockert, oft bildet es einen unregelmäßigen Haufen, der das Lumen ausfüllt. Protoplasma feinkörnig, blaßrot. Kerne

verkleinert, größtenteils pyknotisch, manchmal in kleine Chromatinkörner zerfallen. Wenige bläschenförmige Kerne.

Trachealepithel gelockert, stellenweise desquamiert.

4. 37 Stunden nach der Tötung seziert.

Sehr wenige Bläschen mit Lumen. Nur vereinzelte Schollen von blauem oder dunkelrotem Colloid. An Stelle der Bläschen Haufen von locker gelagerten Zellen. Kerne meistens sehr klein, pyknotisch, hie und da in Körner zerfallen oder nur schwach färbbar. Protoplasma meistens unscharf begrenzt, oft wie zerfetzt, hie und da bläulich gefärbt.

Trachealepithel zum großen Teil desquamiert.

Je größer also das zeitliche Intervall zwischen dem Tode des Tieres und der Fixation der Schilddrüse ist, desto schwerer sind die Veränderungen des histologischen Bildes. Das Colloid verschwindet, die Kerne der Epithelien werden pyknotisch oder zeigen beginnenden Zerfall und schließlich löst sich der Epithelbelag der Bläschen in ungeordnete lockere Zellhaufen auf, wobei auch das Protoplasma der Epithelien Zeichen des Zerfalls aufweisen kann. Hand in Hand mit diesen Veränderungen geht eine Lockerung und Desquamation des Trachealepithels.

Eine intravitale Entstehung dieser histologischen Veränderungen ist bei unsern Versuchen höchst unwahrscheinlich. Gegen eine solche Annahme spricht vor allem die Proportionalität zwischen der Stärke der Veränderungen und dem Zeitraum, der zwischen Tod und Sektion verflossen ist. Ferner kommen bekanntlich auch bei der menschlichen Schilddrüse ähnliche cadaveröse Veränderungen der Drüsenbläschen vor. Doch scheint die Rattenschilddrüse in dieser Beziehung empfindlicher zu sein, als die menschliche Schilddrüse. Während *de Quervain* bei letzterer nach 48 Stunden noch keine Desquamation des Bläschenepithels konstatieren konnte und *Lübke* erst bei beginnender Fäulnis eine stärkere Desquamation eintreten sah, haben wir bei der Rattenschilddrüse schon nach 20 Stunden starke Kerndegeneration und Desquamation gefunden. Nach 37 Stunden war das normale Bild der Schilddrüse völlig verwischt. Auch *Blauel* und *Reich* sind der Ansicht, daß das Liegenbleiben verendeter Ratten viel rascher zu Veränderungen der Schilddrüse führt, als entsprechende Verhältnisse beim Menschen.

Jedenfalls zeigen unsere Untersuchungen, daß bei der Rattenschilddrüse cadaveröse Veränderungen sich

verhältnismäßig rasch ausbilden können. Dieser Umstand muß bei der Beurteilung des histologischen Bildes berücksichtigt werden.

B. Schilddrüsen von Ratten, welche längere Zeit in Kropfgegenden gehalten wurden.

Das Material, das uns von Herrn Professor *Kolle* und seinen Mitarbeitern zur Untersuchung übergeben wurde, stammte aus Versuchsstationen in sehr verschiedenen Gegenden der Schweiz. Mit Rücksicht auf die Trinkwassertheorie des Kropfes wurden die Tiere, welche frisch aus Berlin bezogen worden waren, meistens an Ort und Stelle mit Brunnen- oder Bachwasser getränkt. Manche Tiere wurden jedoch auch mit ortsfremdem Wasser getränkt, wobei namentlich mit Rücksicht auf die Mitteilungen von *E. Bircher* der Einfluß des Wassertransportes auf die Kropfnoxe erprobt werden sollte. Solche Tiere haben wir bei der Einteilung unseres Materials derjenigen Gruppe zugeteilt, welche die Tiere des betreffenden Standortes umfaßt. Wir haben also als Einteilungsprinzip nicht die Art der Tränkung, sondern den Aufenthaltsort der Ratten gewählt, indem wir glaubten, auf diese Weise die Wassertheorie am ehesten ohne Voreingenommenheit prüfen zu können.

Zur Kontrolle wurden an jeder Station auch Ratten gehalten, welche kein Wasser erhielten, sondern mit roher Kuhmilch getränkt wurden. Wir haben die Schilddrüsen solcher Tiere zum Teil ebenfalls untersuchen können. Die Ratten erhielten neben Wasser resp. Milch Hafer, Brot und Rüben, also möglichst indifferente Nährstoffe. Eine eiweißreiche Ernährung wurde auf diese Weise vermieden, sodaß die Versuchsbedingungen möglichst einfach waren. Nur in einer Versuchsreihe von Professor Kocher scheint eine zum Teil sehr eiweißreiche Nahrung verabfolgt worden zu sein.

Ein Teil der von uns untersuchten Ratten ist spontan verendet, während die übrigen durch Chloroform getötet wurden, sodaß die Thyreoidea lebenswarm in Formol eingelegt werden konnte. Bei den spontan verendeten Tieren ist natürlich stets der Einwand gestattet, daß eventuell vorgefundene Veränderungen, namentlich solche degenerativer Natur, durch die zum Tode füh-

rende Krankheit bedingt sind. Ferner kommen cadaveröse Einflüsse in Betracht, da ja die Schilddrüse solcher Tiere manchmal erst längere Zeit nach dem Tode fixiert wurde. In dieser Beziehung gab der Zustand der Trachealschleimhaut wichtige Fingerzeige.

Bei den in gesundem Zustand getöteten Tieren war nämlich die Trachealschleimhaut intakt, das Flimmerepithel wurde in situ angetroffen. Bei spontan verendeten Tieren hingegen war das Trachealepithel meistens desquamiert, die Epithelien waren rundlich und zeigten Kernzerfall. Ferner fanden wir bei einer Anzahl solcher Tiere auch Infiltration der Schleimhaut mit ovalen und rundlichen Zellen, ähnlich den Plasmazellen des Menschen, ferner Beläge von Leukocyten auf der Schleimhaut. Alles dies spricht dafür, dass die betreffenden Tiere an Infektionen der Luftwege gelitten hatten. Daß solche Infektionen auf die histologische Beschaffenheit der Schilddrüse einen Einfluß haben können, ist jedenfalls nicht zu bestreiten. Wir haben deshalb das Hauptgewicht auf die Tiere mit intakter Trachealschleimhaut gelegt und die übrigen nur mit Vorsicht zur Beurteilung der Schilddrüse herangezogen.

Leider besitzen wir zum Teil keine genauen Angaben über das Körpergewicht der untersuchten Ratten. Jedoch kann ohne weiteres angenommen werden, daß Ratten, die neun Monate bis über ein Jahr im Versuche standen, ein Gewicht von 150—200 gr hatten. Es handelte sich stets um große, völlig ausgewachsene Tiere.

I. **Ratten von Bern** (Hygienisch-bakt. Institut).

Eine größere Anzahl von Versuchen wurde im Berner Institut für Hygiene und Bakteriologie durchgeführt. Dabei wurden die Ratten zum Teil mit Berner Leitungswasser, teils mit Wasser aus andern Gegenden des Kantons Bern getränkt. Dieses Wasser wurde stets möglichst frisch nach Bern transportiert.

a) Versuche mit Berner Leitungswasser.

Das Berner Leitungswasser stammt zum Teil aus dem Emmental, wo verschiedene Quellen gefaßt sind, teils aus der Gegend von Zimmerwald und Gasel (an der Bahnlinie Bern-Schwarzenburg). Es handelt sich fast ausschließlich um Moränequellen auf Meeresmolasse.

1. (Nr. 2*a*). 10 Monate mit Berner Leitungswasser getränkt. Schilddrüse nicht vergrößert.

Ueberall runde und ovale Bläschen, an der Peripherie von 60—100 μ Durchmesser, im Zentrum von 45—60 μ. Fast in allen Bläschen rotes Colloid, stellenweise ziemlich dunkel gefärbt, in den peripheren Bläschen nach innen verlagert. Epithel kubisch oder etwas abgeplattet. Protoplasma hell. Kerne bläschenförmig, oft auch abgeplattet. Vereinzelte desquamierte Epithelien mit zerfallenem Kern.

Stroma spärlich. Gefäße wenig gefüllt.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

2. (Nr. 2*b*). 10 Monate mit Berner Leitungswasser getränkt. Schilddrüse nicht vergrößert.

An der Peripherie einige sehr große Bläschen, mit einem Durchmesser bis zu 150 μ, prall mit rotem Colloid gefüllt. Epithel in diesen Bläschen stark abgeplattet, im übrigen wie 1 (Tafel I, Fig. 2).

3. (Nr. 90). 1 Jahr mit Berner Leitungswasser getränkt. Schilddrüse 5 : 3 : 2,5 mm.

Rundliche und ovale Bläschen, an der Peripherie etwas größer als im Zentrum, von 120—150 μ, im Zentrum von 60—100 μ. Ueberall hell- oder dunkelrotes Colloid, zum Teil mit zahlreichen Randvacuolen. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet. Kerne rundlich, bläschenförmig. Protoplasma blaßrot, stellenweise gegen das Lumen nicht ganz scharf begrenzt, leicht vorgewölbt. Stroma spärlich, Gefäße mäßig gefüllt.

Trachealepithel gut erhalten.

4. (Nr. 128). 8 Monate in Bern getränkt. Fleischnahrung. Schilddrüse 5 : 2 : 2 mm.

Deutliche Läppchenzeichnung. In den peripheren Partien meist größere Bläschen von ca. 60 μ Durchmesser, einzelne Bläschen auch von 180 μ. Lumina mit blaßrotem Colloid gefüllt, selten blaue Schollen. Epithel kubisch oder abgeplattet. In den zentralen Partien größtenteils kleine Bläschen von 20—30 μ Durchmesser, hie und da auch solide Zellhaufen. In diesen kleinen Bläschen zum Teil blaßrotes Colloid oder kleine blaue Schollen oder desquamierte Epithelien mit pyknotischen Kernen. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet. In den soliden Zellhaufen meist locker gelagerte, ungeordnete Zellen mit dunklen Kernen.

Stroma spärlich, Gefäße mässig gefüllt.

Trachealepithel gut erhalten.

5. (Nr. 129). 8 Monate in Bern getränkt. Fleischnahrung. Schilddrüse 4 : 1,5 : 1 mm.

Ziemlich deutliche Läppchenzeichnung. An einigen Stellen an der Peripherie einige größere Bläschen von ca. 75 μ Durchmesser, sonst fast nur kleine Bläschen von 15—30 μ, hie und da auch kleine solide Zellhaufen. In den Bläschen meist blaßrotes Colloid oder kleine blaue Schollen. Epithel wie bei 4.

Nach diesen Versuchen scheint das Berner Leitungswasser ohne Wirkung auf die Rattenschilddrüse zu sein. Keine einzige

Drüse wurde vergrößert gefunden und auch histologisch ergab sich bei drei Tieren ein ganz normales Bild: große, mit eosinrotem Colloid prall gefüllte Bläschen mit kubischem oder abgeplattetem Epithel (Tafel I, Fig. 2). Nur bei den mit Fleisch genährten Tieren Nr. 4 und 5 finden sich geringe Abweichungen von der Norm. Die Bläschen sind hier in der Mehrzahl etwas kleiner als normal, wenn auch einige eine bedeutende Größe erreichen. Ferner sind da und dort kleine, solide Zellhaufen anzutreffen, welche meist aus locker gelagerten Zellen mit dunklen Kernen zusammengesetzt sind. Außer rotem Colloid sind auch blaue Schollen vorhanden, und endlich ist auch eine leichte Desquamation zu konstatieren.

Diese Veränderungen deuten auf eine leichte Epithelwucherung bei den mit Fleisch gefütterten Tieren hin. Freilich ist es, wie schon oben erwähnt, nicht ganz ausgeschlossen, daß an dieser Epithelwucherung auch die Kropfnoxe, die in Bern nach den Erfahrungen beim Menschen auch eine Rolle spielt, einen gewissen Anteil hat, doch scheint es uns nach den Mitteilungen von *Watson, Tanberg* und *Missiroli* und bei dem negativen Ausfall der drei ersten Versuche (Nr. 1—3) wahrscheinlicher, daß die stark eiweißhaltige Nahrung die Epithelproliferation ausgelöst oder wenigstens sehr begünstigt hat. Ob freilich die Epithelproliferation der Ausdruck einer erhöhten Leistung der Schilddrüse ist, bleibt dahingestellt, unseres Erachtens ist diese Frage nicht auf morphologischem Wege zu lösen.

b) Versuche mit Lauterbrunner Bachwasser.

1. (Nr. 76). 1 Jahr in Bern mit Lauterbrunner Bachwasser getränkt. Schilddrüse 4 : 2 : 2 mm.

Runde und ovale Bläschen, an der Peripherie von 60—75 μ, einzelne von 90—120 μ, im Zentrum von 30—60 μ. Fast in allen Bläschen blaßrotes Colloid mit Randvacuolen. Epithel kubisch, nur selten leicht abgeplattet. Protoplasma hell. Kerne bläschenförmig. Vereinzelte desquamierte Epithelien.

Stroma spärlich. Gefäße mäßig injiziert.

Trachealepithel ziemlich gut erhalten.

2. (Nr. 80). 5 Monate in Bern täglich mit Lauterbrunner Bachwasser getränkt. Schilddrüse r. 5 : 3 : 2 mm, l. 5 : 2,5 : 2 mm.

Runde und ovale Bläschen, an der Peripherie von ca. 75 μ, einzelne von 90—150 μ, im Zentrum von ca. 45 μ. In den meisten Bläschen blaßrotes Colloid, hie und da auch einzelne kleine blaue Colloidschollen, im übrigen wie 1.

Hypophysis und Hoden ohne Veränderungen.

Die beiden Ratten, welche in Bern mit Lauterbrunner Bachwasser getränkt wurden, zeigen ganz normale Schilddrüsen, weder eine Zunahme des Volumens noch irgend eine histologische Veränderung ist zu konstatieren.

Das Wasser wurde bei diesen Versuchen täglich dem Dorfbach entnommen und sofort nach Bern geschickt.

c) Versuche mit Bolliger Wasser.

Eine größere Zahl von Ratten wurde mit Wasser aus der Stockerenquelle bei Bolligen (1 Stunde von Bern) getränkt. Diese Quelle stammt geologisch aus dem Gebiete der Meeresmolasse. Das Wasser wurde täglich frisch nach Bern gebracht.

1. (Nr. 17). 6 Monate getränkt. Gewicht 185 gr. Schilddrüse 6 : 3 : 1,5 mm.

Runde und ovale Bläschen, an der Peripherie von ca. 60 μ Durchmesser, hie und da auch darüber, im Zentrum von 30 μ Durchmesser (Tafel I, Fig. 3). In den meisten Bläschen blaßrotes Colloid, mit Randvacuolen, oft jedoch nur in geringer Menge. Epithel kubisch oder niedrig zylindrisch, ca. 9 μ hoch. Protoplasma hell, Zellgrenzen meistens deutlich. Kerne rund, bläschenförmig, mit einem Kernkörperchen, meist von ca. 6 μ Durchmesser, einzelne auch von 9 μ. Hie und da auch Epithelien mit mehreren dunklen Kernen. Vereinzelte desquamierte Epithelien. Hie und da auch kleine Papillen in der Wandung von größeren Bläschen. Stroma spärlich. Gefäße mäßig gefüllt. In den Lymphgefäßen stellenweise homogene, colloidähnliche Massen.

Trachealepithel gut erhalten.

Herz ohne Veränderungen.

2. (Nr. 50). 1 Jahr getränkt. Schilddrüse vergrößert.

Schilddrüse schlecht konserviert. Kerne oft nicht mehr deutlich färbbar. Rundliche und ovale Bläschen von 45—75 μ, einige Bläschen auch mit einem Durchmesser von 100—120 μ. Colloid sehr spärlich, hie und da blaue Schollen. Epithel kubisch oder zylindrisch. Einzelne Bläschen stark ausgebuchtet, mit papillenartigen Vorsprüngen.

Stroma spärlich. Gefäße wenig gefüllt. Hie und da in der Umgebung der Gefäße homogene, colloidähnliche Massen mit Vacuolen.

3. (Nr. 51). 1 Jahr getränkt. Schilddrüse vergrössert.

Histologisch wie 2.

4. (Nr. 127). 8 Monate mit Bolliger Wasser in Bern getränkt. Fleischnahrung. Schilddrüse r. 5 : 2 : 1,5 mm, l. 6 : 3 : 2 mm.

Ziemlich deutliche Einteilung in Läppchen. Läppchen aus Bläschen und Zellhaufen zusammengesetzt. Bläschen meistens klein, Durchmesser zwischen 20 und 60 μ, einzelne Bläschen von 100 μ Durchmesser. Epithel kubisch oder abgeplattet. Kerne meist rund von 4—5 μ Durchmesser, chromatinreich,

oft zackig und pyknotisch. In den Bläschen blasses, hellrotes Colloid, ferner zahlreiche blaue, zum Teil konzentrisch geschichtete Schollen. Letztere liegen oft im roten Colloid. In manchen Bläschen zahlreiche desquamierte Epithelien.

Die soliden Zellhaufen liegen zwischen den Bläschen, in einzelnen Läppchen sind sie in der Mehrzahl. Die Epithelien sind meist locker gelagert, Kerne klein, chromatinreich. Hie und da hängen die Zellhaufen mit dem Epithel von Bläschen zusammen. Stroma in den Läppchen spärlich. Kapillaren stark injiziert. Interlobuläre Septen schmal.

Trachealepithel gut erhalten.

5. (Nr. 130.) 9 Monate mit Bolliger Wasser in Bern getränkt. Fleischnahrung. Mit Chloroform getötet. Schilddrüse 5 : 2,5 : 1 mm.

Undeutliche Läppchenzeichnung. Ueberall Bläschen, meist von ca. 45 μ Durchmesser, einzelne Bläschen von 50—100 μ, am Rande gelegen. In den Lumina hellrotes Colloid, das hie und da auch kleine blaue Schollen einschließt. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet. Kerne meist bläschenförmig, selten zackig, pyknotisch. Protoplasma spärlich, dunkel. Nur vereinzelte desquamierte Epithlien. Gefäße stark gefüllt, Stroma sehr spärlich.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

6. (Nr. 131). 9 Monate mit Bolliger Wasser in Bern getränkt. Fleischnahrung. Schilddüse 5 : 2 : 1,5 mm.

Bläschen am Rande zwischen 45 und 60 μ, manchmal auch größer. Sonst wie 5.

7. (Nr. 132). 9 Monate mit Bolliger Wasser in Bern getränkt. Fleischnahrung. Schilddrüse 5 : 2 : 1,5 mm.

Wie 5.

Das Resultat der Versuche mit Bolliger Wasser ist zweifelhaft. Bei zwei Schilddrüsen (Nr. 2 und 3) ist zwar angegeben, sie seien vergrößert, doch fehlen leider gerade über diese Drüsen genaue Maßangaben in den Protokollen. Nr. 1 und 4 stehen allerdings nahe an der obern Grenze des normalen Volumens.

Die histologische Struktur zeigt nur geringe Veränderungen. Bei 1 sind die Bläschen etwas klein (Tafel I, Fig. 3), bei 2 und 3 ungefähr normal groß, doch finden sich in einzelnen größeren Bläschen papillenartige Vorsprünge, welche auf eine leichte Epithelwucherung hindeuten. Bei den übrigen, mit Fleisch gefütterten Tieren sind die meisten Bläschen etwas kleiner als in der Norm, sie enthalten neben blassem, eosinrotem Colloid oft auch kleine blaue Schollen mit konzentrischer Schichtung. Ferner sind bei Nr. 4 auch zahlreiche solide Zellhaufen und Bläschen mit starker Epitheldesqua-

mation zwischen die colloidhaltigen Bläschen eingestreut. Da wir ähnlichen Bildern bei den mit Fleisch genährten und mit Berner Leitungswasser getränkten Tieren begegnet sind, so sind wir der Meinung, daß die Veränderungen durch die Fleischnahrung und nicht durch die Art des Trinkwassers bedingt sind.

Endlich ist uns noch aufgefallen, daß die in der Umgebung der Blutgefäße gelegenen Lymphspalten bei Nr. 1—3 nicht selten homogene, colloidähnliche Massen enthalten, was für eine reichliche Sekretausfuhr spricht.

d) Versuche mit dialysiertem Bolliger Wasser.

1. (Nr. 91.) 6 Monate mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkt. Schilddrüse 5 : 3 : 1,5 mm.

Bläschen rundlich oder oval, von ca. 60—120 μ Durchmesser. Mehrzahl der Bläschen mit blaßrotem Colloid gefüllt, einige auch mit dunkelrotem. Ziemlich zahlreiche Randvacuolen. Wenige kleine leere Bläschen, fast solid erscheinend. Epithel kubisch. Kerne rund, meist bläschenförmig. Einzelne abnorm große Kerne, ziemlich viele kleine pyknotische Kerne. Protoplasma blaß. Spärliche desquamierte Epithelien mit pyknotischen Kernen. Gefäße wenig gefüllt, Stroma spärlich.

Trachealepithel teilweise desquamiert.

2. (Nr. 83.) 7 Monate mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkt. Schilddrüse 4 : 2 : 1,5 mm.

Bläschen rund, oval oder viereckig, peripher meist von 60—75 μ, einige Bläschen neben der Trachea von ca. 120 μ, Bläschen in den zentralen Partien meist von 30—45 μ Durchmesser. Fast in allen Bläschen blaßrotes Colloid. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet. Kerne guterhalten, bläschenförmig, selten pyknotisch. Nur vereinzelte desquamierte Epithelien. Gefäße stark gefüllt. Stroma spärlich.

Trachealepithel schlecht konserviert.

3. (Nr. 113.) 1 Jahr mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkt. Schilddrüse nicht vergrößert, höchstens 2 mm breit, 1,5 mm dick, Länge nicht angegeben.

Die Thyreoidea zeigt deutliche Einteilung in polyedrische Läppchen von ca. 200 μ Durchmesser. Die meisten Läppchen erscheinen kompakt, nur wenige enthalten rundliche oder ovale Bläschen von 30—60 μ Durchmesser, mit blaßrotem oder dunkelblauem Colloid gefüllt. Epithel dieser Bläschen kubisch oder leicht abgeplattet; die meisten Bläschen liegen neben der Trachea. Das übrige Gewebe der Läppchen besteht aus soliden Zellhaufen von verschiedener Gestalt und Größe, getrennt durch ganz schmale Septen von einzelnen Spindelzellen. Die Zellhaufen bestehen aus polyedrischen Zellen von ca. 6 μ Durchmesser, ohne scharfe Zellgrenzen. Kerne rund, die meisten klein

und pyknotisch, von 3—4 μ Durchmesser, andere etwas größer und heller von 5 μ Durchmesser, mit gut erhaltener Chromatinstruktur. Hie und da 3 bis 5 kleine dunkle Kerne dicht zusammengedrängt in einer Zelle. Protoplasma sehr hell. Kapillaren leer, größere Gefäße mäßig gefüllt. Interlobuläre Septen ziemlich breit, zum Teil hyalin. Hie und da Mastzellen.

Trachealepithel teilweise desquamiert.

4. (Nr. 114.) 1 Jahr mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkt. Schilddrüse nicht vergrößert.

An der lateralen Peripherie größtenteils ein Kranz von größeren Bläschen von 75—120 μ Durchmesser, in der übrigen Schilddrüse kleinere Bläschen von 30—60 μ. Geringe Andeutung von Läppchenzeichnung. In den Bläschen blaßrotes Colloid, im Zentrum auch colloidfreie Bläschen. Epithel kubisch oder abgeplattet. Kerne rund, von ca. 5 μ Durchmesser, meist bläschenförmig, seltener kleiner und pyknotisch. Einzelne mehrkernige Zellen. Protoplasma hell. In vielen Bläschen starke Desquamation, auch bei erhaltenem Wandbelag. Die desquamierten Zellen sind im Colloid suspendiert oder füllen das Lumen der colloidfreien Bläschen aus. Hie und da Mastzellen im Stroma. Stroma größtenteils sehr spärlich, nur selten breitere Septen. Gefäße mäßig gefüllt.

Trachealepithel gut erhalten.

5. (Nr. 115). 1 Jahr mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkt. Schilddrüse nicht vergrößert.

Wie 4, nur hie und da auch solide Zellhaufen (Tafel II, Fig. 4).

6. (Nr. 116). 10 Monate mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkt. Schilddrüse nicht vergrößert.

Mehrere große epitheliale Riesenzellen, sonst wie 3.

Trachealepithel nicht gut erhalten, zum Teil desquamiert.

7. (Nr. 117). 10 Monate mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkt. Schilddrüse nicht vergrößert.

Deutliche Läppcheneinteilung. In den Läppchen meistens kleine Bläschen von 30— 60 μ Durchmesser, hie und da auch kleine solide Zellhaufen. Interlobuläre Septen mäßig breit, zum Teil hyalin. Sonst wie 4.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

Von den mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkten Tieren ist keines kropfig geworden, alle Schilddrüsen halten sich in normalen Grenzen.

Histologisch finden wir sehr wechselnde Verhältnisse. Nr. 3 und 6 scheiden wegen starker cadaveröser Veränderung aus. Von den übrigen Schilddrüsen ist nur Nr. 2 ganz unverändert. Die Größe der Bläschen ist teils normal (1, 2, 4, 5), teils erheblich unter der Norm (7). Letzteres weist auf eine Epithelproliferation hin. Blaßrotes Colloid wiegt vor, doch ist bei Nr. 3 auch dunkelblaues Colloid vorhanden. Auffallend ist bei Nr. 5

und 7 die relative Häufigkeit von soliden Zellhaufen (Tafel II, Fig. 4). Dieselben machen bei Nr. 5 den Eindruck von degenerativen Bildungen, da die Kerne ihrer Zellen meistens stark pyknotisch sind. Bei Nr. 7 hingegen sind sie zwischen sehr kleine Bläschen eingestreut und hängen zum Teil mit dem Epithel derselben zusammen, so daß hier wohl eine Aussprossung des Bläschenepithels vorliegt.

Degenerative Erscheinungen fehlen nur bei Nr. 2. Bei den übrigen Drüsen sind pyknotische Kerne da und dort im Bläschenepithel zu finden, ferner beobachtet man einzelne abnorm große Kerne und epitheliale Riesenzellen mit mehreren Kernen. Auch ist bei Nr. 4, 5 und 7 an manchen Stellen ziemlich starke Desquamation vorhanden, wobei das Erhaltensein des Wandepithels auf sichere intravitale Entstehung hindeutet.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkten Ratten zwar keine Kröpfe, aber zum Teil Epithelwucherung und starke Degeneration des Epithels aufweisen. Letztere steht entschieden im Vordergrund und kommt unabhängig von ersterer vor (Nr. 4).

II. Ratten von Bern (Versuchsreihe von Prof. Kocher).

Nur kurz berichten möchten wir über eine Gruppe von Schilddrüsen, die wir von Herrn Professor Kocher zur Untersuchung erhielten. Diese Ratten wurden zum größten Teil mit Wasser aus der Stockerenquelle bei Bolligen (Meeresmolasse) getränkt, bekamen daneben aber als Futter verschiedene eiweißreiche Nährstoffe, so z. B. Eier, Leber etc. Da wir leider keine Angaben über die genauere Versuchsanordnung erhalten konnten, so verzichten wir auf eine Wiedergabe der Protokolle. Unter den 37 Schilddrüsen dieser Gruppe waren 27 vergrößert, worunter 3 recht bedeutend (9 : 5 : 3 mm, 9 : 5 : 3,5 mm, 9 : 4 : 4 mm). Unter den 27 vergrößerten Drüsen befinden sich auch 6 von Ratten, welche mit Berner Leitungswasser getränkt wurden. Makroskopisch fielen die Schilddrüsen meistens durch ihre starke Hyperaemie auf.

Histologisch finden wir nur bei 3 Schilddrüsen ein annähernd normales Aussehen. Makroskopisch waren

diese 3 Schilddrüsen vergrößert, eine sogar stark (9 : 5 : 3 mm). Die Bläschen sind hier normal groß, ihr Epithel ist regelmäßig gebaut, kubisch oder zylindrisch. Einzelne Kerne zeigen Mitosen. Die Lumina enthalten spärliches rotes Colloid. Hie und da sind kleine Papillen und Schläuche zu sehen.

Bei allen übrigen Drüsen, auch den nicht vergrößerten, beherrschen mehr oder minder schwere Degenerationserscheinungen das histologische Bild (Tafel II u. III, Fig. 5 u. 6). Die Bläschen sind hier meistens normal groß, selten etwas verkleinert oder sogar vergrößert. Ein regelmäßiges Epithel mit einheitlicher Begrenzungslinie gegen das Lumen ist hier meistens nicht zu finden; vielmehr ist das Epithel oft gelockert oder die einzelnen Zellen springen stark ins Lumen vor, wobei ihr freier Rand nicht selten zerfetzt oder spitz ausgezogen erscheint. In einigen Drüsen sind auch die Epithelien auffallend groß und breit. Das Protoplasma ist teils fein gekörnt, teils vacuolär. Unter den Kernen sind viele pyknotisch oder zeigen Wandhyperchromatose. In manchen Drüsen sind fast alle Kerne in dieser Weise degeneriert, während in andern die Mehrzahl der Kerne noch bläschenförmig ist. Hie und da kommen auch abnorm große, blasse Kerne vor, ferner begegnen wir häufig Epithelien mit 3—6 dunklen Kernen. Diese epithelialen Riesenzellen springen oft stark ins Lumen vor. In einigen wenigen Drüsen sind auch Papillen und Schläuche vorhanden, die manchmal mitten zwischen degenerierten Bläschen liegen und vollkommen regelmäßiges Zylinderepithel besitzen.

Colloid ist in fast allen Drüsen in sehr geringer Menge anzutreffen, in einzelnen fehlt es ganz. Hie und da ist es mit Eosin blaßrot gefärbt, homogen oder körnig, häufiger hingegen sind kleine bläulich oder grünlich gefärbte, kalkhaltige Colloidschollen zu sehen, die oft konzentrische Schichtung zeigen. Sehr viele Bläschen enthalten überhaupt kein Colloid.

Ungemein häufig ist in dieser Gruppe die Desquamation des Bläschenepithels. Oft ist sie über die ganze Drüse verbreitet, in andern Fällen jedoch auf eine Minderzahl der Bläschen beschränkt. Die Kerne der desquamierten Epithelien sind meistens stark pyknotisch, ihr Protoplasma ist oft vacuolär oder zerfetzt. Einzelne desquamierte Zellen enthalten auch mehrere Kerne. Meistens ist das Bläschenepithel teilweise defekt oder total desquamiert, so daß ein Haufen locker liegen-

der Epithelien das Lumen der vom Stroma begrenzten Alveolen ausfüllt. Nur selten ist um die desquamierten Zellen herum ein einheitlicher epithelialer Wandbelag erhalten, was jedoch mit Sicherheit auf intravitale Entstehung der Desquamation hindeutet. Ferner ist bei einem Teil der Drüsen trotz der starken Degeneration des Schilddrüsenepithels das Trachealepithel sehr gut erhalten, was ebenfalls auf intravitale Prozesse schließen läßt. Bei andern Drüsen ist freilich das Trachealepithel völlig desquamiert, so daß hier die Degeneration des Schilddrüsenepithels teilweise oder ganz auf cadaveröse Einflüsse zu beziehen ist.

Im spärlichen Stroma dieser Drüsen fällt vor allem die Hyperaemie der Gefäße auf, welche in einigen Drüsen die höchsten Grade erreicht. Die seitlichen Ausbuchtungen der stark erweiterten und prall gefüllten Kapillaren springen an vielen Stellen weit ins Lumen der Bläschen vor, indem sie das Bläschenepithel nach innen vorschieben. Es entsteht auf diese Weise ein Bild, das der teleangiektatischen Struma des menschlichen Neugebornen ähnlich ist (siehe die Abbildungen von *Hesselberg).* Auch die größeren Gefäße sind oft stark erweitert, zeigen jedoch keine Veränderung ihrer Wandung. Meistens ist die Hyperaemie mit starker Epitheldesquamation kombiniert. Wahrscheinlich hat die Hyperaemie einen erheblichen Anteil an der Schilddrüsenvergrößerung.

Ferner ist noch zu erwähnen, daß im Stroma mancher Drüsen zahlreiche Mastzellen verstreut sind, in einzelnen Drüsen fanden sich auch kleine perivaskuläre Infiltrate von Lymphocyten und eosinophilen Leukocyten.

Interessant ist das Vorhandensein einer Struma nodosa colloides in einer leicht vergrößerten (7 : 4 : 3 mm) und ziemlich stark degenerierten Drüse (Tafel IV, Fig. 7). Das scharf abgegrenzte, rundliche Knötchen hat einen größten Durchmesser von 625 μ, es besteht aus wenigen (in den verschiedenen Schnitten 4—6) großen Bläschen von 75—200 μ Durchmesser. Diese Bläschen enthalten ziemlich viel blaßrot gefärbtes Colloid, während in den Bläschen des übrigen Schilddrüsengewebes nur kleine blaue Schollen vorhanden sind. Das Epithel ist kubisch oder leicht abgeplattet und bildet einen regelmäßigen, nach innen scharf begrenzten Wandbelag. Hierin steht es ebenfalls im Gegensatz zum benachbarten Schilddrüsengewebe, das hauptsächlich degenerierte, unscharf be-

grenzte Epithelien enthält. Das Protoplasma ist hell, die Kerne sind rundlich, bläschenförmig. Nur wenige Epithelien sind desquamiert. Zwischen den Bläschen liegen schmale bindegewebige Septen und an der Peripherie des Knötchens verläuft ebenfalls ein schmaler Bindegewebsstreifen, der eine Art Kapsel um das Knötchen bildet, jedoch nicht breiter ist als die Septen zwischen den Schilddrüsenbläschen.

Es zeigt also das Knötchen im Verhalten des Epithels und des Colloids eine deutliche Selbständigkeit gegenüber dem Schilddrüsengewebe, es charakterisiert sich gerade dadurch als eine geschwulstartige Neubildung, ein Adenom. Aehnliches ist auch von den Adenomknoten der menschlichen Schilddrüse bekannt.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß diese Gruppe hauptsächlich durch starke Epitheldegeneration und zum Teil auch durch Hyperaemie ausgezeichnet ist. Letztere hat zur Vergrößerung vieler Drüsen beigetragen, findet sich aber auch bei einigen nicht vergrößerten Drüsen. Deshalb ist es wahrscheinlich, daß der Vergrößerung doch auch eine Epithelwucherung zu Grunde liegt, für welche wir bei den nicht oder wenig degenerierten Drüsen einige Anhaltspunkte finden (Papillen, Schläuche, Mitosen). Die Tatsache, daß drei Ratten, welche nur 2—3 Monate im Versuch standen, nicht oder wenig degenerierte Schilddrüsen zeigen, spricht dafür, daß die Degeneration mit der Versuchsdauer zunimmt.

III. Ratten von Scherli.

Scherli ist ein kleines Dorf, 2 Stunden von Bern, zwischen Köniz und Schwarzenburg gelegen. Kropf ist bei den Einwohnern häufig.

Geologisch gehört dieses Gebiet zur Meeresmolasse, doch reicht auch die Moräne des Rhonegletschers bis hieher.

Die vier Tiere dieser Gruppe wurden mit Wasser des Dorfbrunnens getränkt. Sämtliche Tiere verendeten spontan.

1. (Nr. 3a.) $4^1/_2$ Monate getränkt. Gewicht 90 gr. Schilddrüse nicht vergrößert.

Neben der Trachea sind noch colloidhaltige Bläschen von 45—120 μ vorhanden. Epithel kubisch oder abgeplattet. In den lateralen Teilen beider Schilddrüsenlappen nur Epithelhaufen von 40—60 μ Durchmesser, meist mit ungeordneten, zum Teil ganz locker liegenden Epithelien, deren Protoplasma unscharf begrenzt ist. Kerne der Epithelien verschieden groß, größtenteils

klein, pyknotisch, von 2—4 μ Durchmesser. Hie und da noch geringe Reste von Colloid zwischen desquamierten Epithelien. Stroma spärlich, Gefäße mäßig injiziert, zahlreiche Mastzellen.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

2. (Nr. 3b.) 4½ Monate getränkt. Gewicht 135 gr. Schilddrüse nicht vergrößert.

An der lateralen Fläche der Schilddrüsenlappen stellenweise noch Bläschen von 60—75 μ Durchmesser, mit blaßrotem Colloid gefüllt. Wand zum Teil gefaltet, Epithel kubisch. Sonst überall Epithelhaufen, rundlich oder länglich, zum Teil mit kompaktem Epithel, zum Teil mit sehr locker gelagerten, offenbar desquamierten Epithelien. Kerne rund, nur wenige bläschenförmig, die meisten sehr klein und pyknotisch von 4 μ Durchmesser. Protoplasma hell. Stroma spärlich. Gefäße stellenweise sehr stark injiziert.

Trachealepithel größtenteils desquamiert.

3. (Nr. 3c.) 4½ Monate getränkt. Gewicht 140 gr. Schilddrüse nicht vergrößert.

Am lateralen Rand der Schilddrüse, sowie neben der Trachea einzelne Bläschen von 45—60 μ Durchmesser, mit kubischem Epithel und blaßrotem Colloid. Das übrige Gewebe besteht aus Zellhaufen wie bei 2.

Stroma spärlich, Gefäße mäßig injiziert, einzelne Blutungen in die Bläschen hinein.

Trachealepithel völlig desquamiert.

4. (Nr. 4.) 6 Monate getränkt. Gewicht 190 gr. Schilddrüse nicht vergrößert.

Ueberall rundliche und ovale Bläschen von 75—120 μ Durchmesser, einzelne bis 150 μ Durchmesser. In den Lumina blaßrotes Colloid, zum Teil etwas retrahiert. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet. Kerne rundlich, mäßig chromatinreich. Protoplasma hell, nur ganz vereinzelte desquamierte Epithelien. Stroma spärlich, Gefäße mäßig gefüllt.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

Das mikroskopische Bild ist also in dieser kleinen Gruppe nicht einheitlich. Ratte Nr. 4, welche am längsten lebte, zeigt durchaus normale Verhältnisse: überall ziemlich große colloidhaltige Bläschen. Bei den übrigen Tieren zeigt die Thyreoidea teilweise Colloidschwund und Desquamation, was aber zum größten Teil auf postmortalen Veränderungen beruhen dürfte, da bei Nr. 2 und 3 auch das Trachealepithel sehr schlecht konserviert war. Makroskopisch war eine Vergrößerung nicht zu konstatieren.

Demnach muß das Resultat des Versuches als negativ bezeichnet werden, wobei aber die geringe Dauer der Tränkung zu berücksichtigen ist.

IV. Ratten von Sumiswald.

In Sumiswald (Dorf im untern Emmental) ist die Bevölkerung stark von Kropf befallen. Die neuen Untersuchungen der schweizerischen Kropfkommission haben ergeben, daß unter der Schuljugend ca. 80 % der Kinder vergrößerte Schilddrüsen besitzen. Auch unter der erwachsenen Bevölkerung ist Kropf nicht selten. Geologisch gehört die Gegend von Sumiswald der Meeresmolasse an, doch kommt auch diluvialer Schotter vor.

Die zwei Tiere dieser Gruppe wurden mit Wasser aus dem Dorfbrunnen getränkt. Nr. 1 wurde getötet, Nr. 2 verendete spontan.

1. (Nr. 1). 8 Monate getränkt, am 15. Dezember 1911 getötet. Gewicht 180 gr. Schilddrüse 6,5 : 3,5 : 3 mm.

Ueberall Bläschen mit kubischem oder zylindrischem Epithel. Epithel bis zu 16 μ hoch. Protoplasma meistens reichlich, blaß. Kerne groß bläschenförmig, selten pyknotisch, vereinzelte Mitosen. Nur ganz wenige große verklumpte Kerne. Sehr geringe Desquamation.

Bläschen meistens oval oder rundlich, klein, von 45—60 μ Durchmesser. Gegen die Trachea hin und an der lateralen Fläche einzelne größere Bläschen von ca. 120 μ Durchmesser. In diesen einige flache Vorsprünge mit hohem Cylinderepithel, dessen Kerne sehr dicht nebeneinanderliegen. Rotes Colloid ziemlich spärlich, hie und da kleine blaue Schollen. Stroma spärlich, Gefäße mäßig gefüllt.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

2. (Nr. 27.) 7 Monate in Sumiswald getränkt, seit 2½ Monaten in Bern, gestorben an Pneumonie. Gewicht 110 gr. Schilddrüse 4 : 1,5 : 1 mm.

Bläschen und Zellhaufen von 45—60 μ Durchmesser. In ersteren meist nur ein kleines Lumen, von unregelmäßigen Zellen begrenzt, die manchmal stark gelockert sind und in mehreren Lagen übereinander liegen. In den Zellhaufen auch ungeordnete Zellen mit mäßig viel hellem Protoplasma, das oft wie zerfetzt erscheint. Kerne größtenteils klein, ganz pyknotisch, nur selten bläschenförmig. Colloid fehlt fast ganz. Stroma spärlich, hie und da Mastzellen. Gefäße stark injiziert.

Trachealepithel völlig desquamiert, cadaverös.

Bei Ratte 1 finden wir also makroskopisch eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse, 2 ist normal.

Für die Beurteilung der histologischen Struktur fällt Ratte Nr. 2 wegen der hochgradig cadaverösen Veränderungen außer Betracht.

Bei Nr. 1 ist das histologische Bild annähernd normal, indem überall rundliche und ovale Bläschen vorhanden sind. Das Colloid ist eher spärlich. Die Bläschen sind an der

Peripherie der Drüse meistens kleiner als normal. Auch weisen einzelne Mitosen, sowie die von Zylinderepithel bedeckten Vorsprünge in einzelnen Bläschen auf eine leichte Proliferation des Epithels hin, wie wir sie bei nicht ausgewachsenen Tieren angetroffen haben. Da es sich bei dieser Sumiswalder Ratte um ein altes, völlig ausgewachsenes Tier handelt, so darf also bei Berücksichtigung der vergrößerten Schilddrüse aus dem histologischen Befund ein leichter Grad von diffuser Struma parenchymatosa diagnostiziert werden.

V. Ratten von Lauterbrunnen.

Aus der Versuchsstation in Lauterbrunnen haben wir 21 Rattenschilddrüsen zur Untersuchung erhalten. Da die Versuchsanordnung eine recht mannigfaltige war, teilen wir unser Material in fünf Untergruppen ein. Einzelne Ratten, bei denen dies bemerkt ist, gingen spontan ein, während die übrigen nach Bern transportiert und dort getötet wurden.

Das ganze Lauterbrunnental ist von endemischem Kropf befallen. Nach der Kocher'schen Kropfkarte von 1889 sind 90 % der Bevölkerung kropfig und zwar sind 75 % mit größeren knotenförmigen Kröpfen behaftet. Nach einer gütigen Mitteilung von Herrn Dr. Rieben, Spitalarzt in Interlaken, scheint allerdings der Kropf jetzt nicht mehr so verbreitet zu sein. Geologisch gehört das Lauterbrunnental der Juraformation an, nur in der Talsohle ist Alluvium vorhanden.

a) Versuche mit Lauterbrunner Bachwasser.

1. (Nr. 10). 6 Monate getränkt, spontan gestorben. Schilddrüse 6 : 3,5 : 2 mm.

Ueberall kleine runde Bläschen, an der Peripherie von 30—45 μ Durchmesser, im Zentrum fast überall von 15—30 μ Durchmesser. Bei starker Vergrößerung sind in den kleinsten Bläschen die Lumina eben noch sichtbar. Die Mehrzahl der Bläschen ist leer, einige enthalten blaßrotes Colloid. Epithel kubisch, 5—6 μ hoch. Protoplasma blaß, gegen das Lumen scharf begrenzt. Kerne fast überall rund, bläschenförmig von 4—5 μ Durchmesser, einzelne größere bläschenförmige Kerne von 7—8 μ Durchmesser. Nur vereinzelte desquamierte Epithelien.

Stroma spärlich. Gefäße mäßig gefüllt, an einzelnen Stellen kleine Blutungen.

Trachealepithel gut erhalten.

2. (Nr. 12). 6 Monate getränkt. Gewicht 195 gr. Schilddrüse 5 : 2 : 1 mm.

Bläschen größtenteils länglich, wie plattgedrückt, hie und da auch rundliche Bläschen von ca. 30 μ Durchmesser (Tafel V, Fig. 8). Lumina teils leer,

teils mit glänzenden, bläulichen Colloidschollen gefüllt. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet. Kerne auf der Längsseite der Bläschen stark abgeplattet, sonst rundlich. Desquamation sehr gering.

Stroma spärlich. Hie und da Mastzellen. Gefäße stark gefüllt.

Trachealepithel größtenteils gut erhalten.

Herz ohne Veränderungen.

3. (Nr. 13). 6 Monate getränkt. Gewicht 180 gr. Schilddrüse 7 : 3 : 2 mm.

Bläschen größtenteils länglich oder oval, parallel der Schilddrüsenoberfläche plattgedrückt. Hie und da auch rundliche Bläschen, mit einem Durchmesser zwischen 30 und 75 μ. Ziemlich viele Bläschen enthalten blaßrotes Colloid. Hie und da finden sich auch zahlreiche kleine, runde Colloidkugeln im Lumen der Bläschen. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet. Kerne meistens rundlich, zum Teil pyknotisch. In manchen Bläschen ist das Epithel gelockert und füllt in unregelmässigen Haufen das Lumen aus.

Stroma spärlich. Hie und da Mastzellen. Gefäße stark gefüllt.

Trachealepithel gut erhalten.

Herz ohne Veränderungen. Gewicht 0,75 gr.

4. (Nr. 16). 6 Monate in Lauterbrunnen getränkt, seit 6 Wochen in Bern. Gewicht 155 gr. Schilddrüse 7 : 2,5 : 2 mm.

Deutliche Einteilung in Läppchen. Keine Bläschen mit Lumen, nur kleine Zellhaufen von 20—30 μ Durchmesser, mit ganz ungeordneten, sehr kleinen pyknotischen oder zerfallenen Zellkernen und körnigem Protoplasma ohne Zellgrenzen. Hie und da kleine Schollen von blauem Colloid.

Stroma spärlich. Gefäße nicht deutlich.

Trachealepithel ganz zerfallen.

Herz ohne Veränderungen.

5. (Nr. 65). 8 Monate mit Bachwasser getränkt, spontan gestorben. Gewicht 130 gr. Schilddrüse 5 : 3 : 1,5 mm.

Einige größere, mit blaßrotem Colloid gefüllte Bläschen von 60—75 μ Durchmesser, gegen die Trachea hin gelegen. An der lateralen Seite und an der hintern Kante der Lappen sind die Bläschen sehr viel kleiner und haben meist nur einen Durchmesser von 15—20 μ. In den colloidhaltigen Bläschen kubisches Epithel, das aber vielfach gelockert ist. Kerne rundlich, meistens bläschenförmig, hie und da mehrere kleine Kerne in einer Zelle. Im Colloid sind oft desquamierte Epithelien suspendiert, ihr Protoplasma ist nicht selten fein vacuolär. Die Kerne sind etwas geschrumpft oder in Chromatinbröckel zerfallen. Der epitheliale Wandbelag solcher Bläschen ist manchmal noch gut erhalten, an andern Stellen ist der Wandbelag defekt und die Epithelien füllen dann als ungeordnete Haufen die Alveolen aus.

In den kleinen Bläschen ist das Lumen meistens nur schwer zu erkennen, hie und da findet sich in ihm ein kleines Klümpchen von blauem Colloid. Oft liegen an Stelle der Bläschen kleine Häufchen von lockerliegenden Zellen. Auch hier einzelne mehrkernige Zellen. An der Peripherie scheinen einige kleine Zellhäufchen völlig solid aus polyedrischen Zellen zusammengesetzt zu sein.

Stroma spärlich. Größere Gefäße und Kapillaren sehr stark injiziert. Die direkt unter dem Epithel gelegenen Kapillaren springen oft stark ins Lumen vor.

Trachealepithel ziemlich gut erhalten.

6. (Nr. 77). 1 Jahr mit Bachwasser getränkt, das jeweilen acht Tage lang stehen gelassen wurde. Schilddrüse r. 5 : 2 : 2 mm, l. 6 : 2,5 : 2 mm.

Fast überall rundliche und ovale Bläschen, an der Peripherie von 60 bis 75 μ Durchmesser, im Zentrum von ca. 30 μ Durchmesser. In den Bläschen spärliches, stark retrahiertes, blaßrotes Colloid, das große Vacuolen enthält und stellenweise auf ein weitmaschiges Netzwerk reduziert ist. Hie und da auch dunkelrote oder blaue kleine Colloidschollen. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet. Protoplasma blaßrot, gegen das Lumen scharf begrenzt, hie und da noch in Verbindung mit den Colloidfäden im Lumen. Kerne schön bläschenförmig, rundlich oder leicht abgeplattet, ziemlich dichtstehend. Nur ganz vereinzelte desquamierte Epithelien.

In einzelnen größeren Bläschen finden sich Vorsprünge des Epithels, teils flach, polsterförmig, teils mehr polypös. Das Epithel ist an solchen Stellen zylindrisch, die Kerne liegen basal, sehr dicht nebeneinander und sind dunkler als die übrigen Kerne. Unter dem Epithel dieser Vorsprünge liegen stark gefüllte Kapillaren, in die größeren polypenartigen Vorsprünge ragt eine Kapillarschlinge hinein.

Stroma spärlich. Hie und da Mastzellen. Gefäße stark injiziert.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

Hypophysis ohne Veränderungen.

7. (Nr. 78). 1 Jahr mit Bachwasser getränkt, das jeweilen acht Tage lang stehen gelassen wurde. Schilddrüse 5 : 3 : 2 mm.

Größtenteils kleine runde Bläschen von 30—45 μ Durchmesser, nur an der Peripherie einzelne größere Bläschen von 45—60 μ Durchmesser. In den Lumina spärliches blaßrotes Colloid oder kleine blaue Colloidschollen, welche manchmal von rotem Colloid umgeben sind, die kleinsten Bläschen sind meistens leer. Epithel wie bei 6, auch hier einzelne Bläschen mit polsterförmigen Vorsprüngen.

Stroma spärlich. Gefäße mäßig gefüllt. Hie und da Mastzellen.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

8. (Nr. 79). 1 Jahr mit filtriertem Bachwasser getränkt. Schilddrüse r. 6 : 2 : 2 mm, l. 5 : 2 : 1,5 mm.

Ueberall rundliche und ovale Bläschen, an der Peripherie durchschnittlich von 60 μ Durehmesser, im Zentrum von 30—40 μ Durchmesser. An der Peripherie neben der Trachea liegen einzelne Bläschen mit einem Durchmesser von 150—200 μ. Die meisten Bläschen sind mit blaßrotem Colloid ausgefüllt, das allerdings am Rande Vacuolen zeigt. Hie und da liegen bläulich gefärbte, rundliche Colloidschollen mitten im roten Colloid, die blauen Schollen sind oft konzentrisch geschichtet. Epithel kubisch oder niedrig zylindrisch, gegen das Lumen scharf begrenzt. Protoplasma blaßrot. Kerne bläschenförmig. Nur

ganz vereinzelte desquamierte Epithelien. Einzelne im Wandbelag gelegene Epithelien mit mehreren Kernen.

Stroma spärlich, mit einzelnen Mastzellen. Gefäße mäßig gefüllt.

Trachealepithel gut erhalten.

Hoden ohne Veränderungen.

Von den 8 mit Bachwasser getränkten Ratten zeigen nur 2 (3 und 4) eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse, 1 ist fraglich, bei den übrigen hält sich die Schilddrüse in normalen Grenzen. Die zwei Tiere, welche eine Vergrößerung aufweisen, waren mit frischem Bachwasser getränkt worden, von den drei mit gestandenem oder filtriertem Bachwasser getränkten Tieren zeigte keines ein positives Resultat, trotz langer Versuchsdauer.

Histologisch erwies sich eine Drüse (Nr. 4) als hochgradig cadaverös verändert. Die übrigen Schilddrüsen zeigen einen nicht sehr charakteristischen Bau. Das einzige gemeinsame Merkmal ist die geringe Größe der Bläschen. Die Bläschen sind bei allen Drüsen kleiner als normal (Tafel V, Fig. 8). Bei Nr. 5 sind sie im Zentrum der Lappen sogar oft so klein, daß das Lumen nur schwer erkennbar ist. Das Epithel ist niedrig zylindrisch, kubisch oder leicht abgeplattet. Histologisch läßt sich also eine Vermehrung der Epithelien konstatieren, obschon die meisten Drüsen keine Zunahme des Volumens aufweisen.

In zwei Fällen (Nr. 6 und 7) kommt hiezu noch eine Papillenbildung in einzelnen größeren Bläschen, wobei an den Papillen das Epithel eine zylindrische Gestalt besitzt. Die dicht gestellten, basal gelagerten Kerne sind hier chromatinreicher als im übrigen Epithel. Zweifellos deutet diese Papillenbildung auf vermehrtes Epithelwachstum hin. Wir werden dies später ausführlicher begründen.

Degenerative Veränderungen sind verhältnismäßig spärlich. Stärkere Desquamation findet sich nur bei Fall 3 und 5 in etwas größerer Ausdehnung. Vielleicht ist sie jedoch nur auf die terminale Erkrankung dieser spontan verendeten Tiere zurückzuführen. Ebenso sind Degenerationserscheinungen an den Kernen der Epithelien selten. Vereinzelt finden sich abnorm große Kerne oder mehrkernige Epithelien (Fall 5 und 8).

Das Colloid ist bei der Mehrzahl der Drüsen spärlich. Dünnflüssiges, mit Eosin färbbares Colloid ist in reichlicher Menge nur bei Nr. 8 vorhanden, bei den übrigen Drüsen ist es sehr spärlich. In einigen Drüsen enthalten die Bläschen kleine blau gefärbte, stark glänzende Colloidschollen, die wahrscheinlich durch Eindickung von altem Colloid entstanden sind, während in der letzten Zeit keine Colloidspeicherung mehr stattgefunden hat. Absoluter und relativer Colloidgehalt sind also vermindert.

Die Blutgefäße sind bei einigen Drüsen stark injiziert, bei Nr. 5 sind sogar die Kapillaren so stark gefüllt, daß sie oft ins Lumen der Bläschen vorspringen. Es entsteht dadurch ein Bild, wie wir es bei hochgradiger venöser Stauung zu sehen gewohnt sind. Es ist sehr wohl möglich, daß diese starke Hyperaemie sich bei den spontan verendeten Tieren erst agonal ausgebildet hat. Jedoch ist zu betonen, daß die Vergrößerung der Schilddrüse bei Tier 3 und 4 jedenfalls nicht durch die Hyperaemie zu Stande gekommen ist, denn Tier 4 zeigt gar keine und 3 nur eine leichte Hyperaemie, während andrerseits Schilddrüsen mit starker Hyperaemie nicht vergrößert sind.

Die Gefäßwandungen zeigen keine Veränderungen, ebenso ist das Stroma nirgends vermehrt. Mehrere Schilddrüsen sind durch die Anwesenheit einiger Mastzellen im Stroma ausgezeichnet.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die mit Lauterbrunner Bachwasser getränkten Ratten eine Epithelwucherung mäßigen Grades aufweisen, die in 2 von 8 Fällen zu einer diffusen Struma parenchymatosa geführt hat.

b) Versuche mit gekochtem Lauterbrunner Bachwasser.

1. (Nr. 85). 1 Jahr mit gekochtem Bachwasser getränkt. Schilddrüse 4:2:3 mm.

Bläschen an der Peripherie rund oder eckig, 75 - 90 μ, einzelne an der Trachea bis 120 μ. Im Zentrum kleinere meist ovale Bläschen von 45—75 μ. Fast in allen Bläschen blaßrotes Colloid. Epithel kubisch. Kerne rund bläschenförmig. Protoplasma hell, meist scharf begrenzt. Ganz vereinzelte desquamierte Epithelien. Gefäße mäßig gefüllt. Stroma spärlich.

Trachealepithel gut erhalten.

2. (Nr. 86). 1 Jahr mit gekochtem Wasser getränkt. Schilddrüse 5:2:1,5 mm.

Kleinere Bläschen als bei 1. An der Peripherie meist runde Bläschen

von 30—45 μ, im Zentrum kleine, runde oder ovale Bläschen von 15—30 μ. In den meisten Bläschen spärliches, retrahiertes, blaßrotes Colloid, hie und da auch dunkelblaue Schollen. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet. Kerne rund, bläschenförmig, einzelne größere dunkle Kerne bis zu 9,5 μ, übrige Kerne 7 μ. Protoplasma hell, nicht überall scharf begrenzt. Desquamation sehr gering. An der Peripherie stellenweise ganz kleine Bläschen mit kaum sichtbarem Lumen. Gefäße stark gefüllt. Stroma spärlich.

Trachealepithel gut erhalten.

3. (Nr. 87). 1 Jahr mit gekochtem Wasser getränkt. Schilddrüse 5 : 2 : 2 mm.

Ueberall kleine Bläschen von 30—45 μ, an der Peripherie nur wenig größer als im Zentrum. Colloid spärlich, blaß und retrahiert, nicht selten auch kleine blaue Schollen. Epithel kubisch. Kerne rund, meist 6 μ, einzelne Kerne bis zu 12 μ. Protoplasma hell. Desquamation sehr gering. Hie und da solide Epithelhaufen an der Außenwand eines Bläschens oder epitheliale Verbindungen zwischen benachbarten Bläschen. Blutgehalt mäßig. Stroma spärlich, stellenweise zwischen den Bläschen undeutlich.

Trachealepithel gut erhalten.

Die mit gekochtem Bachwasser getränkten Ratten zeigen keine Vergrößerung der Schilddrüse, der Versuch ist also, wie a priori zu erwarten war, negativ ausgefallen.

Das histologische Bild ist bei den drei Ratten ungleich. Nur bei Nr. 1 darf es als normal bezeichnet werden, indem hier große mit blaßrotem Colloid gefüllte Bläschen mit kubischem Epithel das Bild beherrschen. Die Verhältnisse sind gleich wie bei den eingangs als normal beschriebenen Berliner Ratten.

Bei Nr. 2 und 3 weicht das Bild insofern vom normalen ab, als hier die Bläschen bedeutend kleiner als in der Norm sind. Zum Teil ist ihr Lumen kaum sichtbar. Ferner finden sich bei Nr. 3 solide Epithelsprossen an der Außenseite mancher Bläschen. Wir dürfen also annehmen, daß hier eine Epithelwucherung im Gange ist, was zugleich auch mit der geringen Größe der Bläschen übereinstimmt. Das Colloid ist in diesen beiden Drüsen spärlich, blaue Schollen von konzentriertem Colloid sind da und dort zu finden.

Degenerationserscheinungen fehlen fast ganz. Stroma und Gefäße zeigen keine Besonderheiten.

Zusammenfassung: Bei zwei Drüsen dieser Gruppe ist mikroskopisch eine nicht unerhebliche Epithelwucherung mit Verminderung des Colloidgehaltes zu konstatieren.

c) Tränkungsversuche mit Bachwasser, dem etwas Jodkali zugesetzt wurde.

Diese Serie umfaßt 5 Ratten, die 1 Jahr in Lauterbrunnen gehalten wurden. Sie erhielten während dieser ganzen Zeit Bachwasser, dem auf 1 Liter 20 Tropfen einer 10 %igen Jodkalilösung zugesetzt wurden. Es handelte sich also um ganz minimale Mengen Jodkali.

Von den Schilddrüsen dieser Gruppe (Nr. 74*a, b, c, d, e)* war keine vergrößert, die größte maß 4:2:1 mm. Das histologische Bild ist bei allen Drüsen gleich. Ueberall finden sich rundliche und ovale Bläschen mit einem Durchmesser von 45—60 μ, einige sogar von 100 μ, nur im Zentrum der Lappen finden sich manchmal auch kleinere Bläschen, deren Durchmesser nur 15—20 μ beträgt. Die große Mehrzahl der Bläschen ist mit rotem Colloid ausgefüllt, das manchmal blaßrot gefärbt ist und kleine Randvacuolen zeigt. Im ganzen aber ist dunkelrotes, stark glänzendes Colloid ohne Vacuolen vorherrschend. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet, meistens 4—5 μ hoch. Protoplasma blaßrot. Kerne bläschenförmig, ziemlich chromatinreich. An einzelnen Stellen finden sich im Colloid spärliche desquamierte Epithelien, mit meist zerfallenen Kernen. Das Protoplasma dieser Epithelien ist manchmal von feinen Vacuolen durchsetzt. Nur ganz vereinzelt liegen blaue Colloidschollen im roten Colloid.

Stroma spärlich. Gefäße wenig gefüllt.

Trachealepithel gut erhalten.

Das Auffallende an dieser Gruppe ist die geringe Größe der Schilddrüsen und der Reichtum an Colloid (Tafel V, Fig. 9). Was erstere anbelangt, so ist sie trotz der langen Versuchsdauer so gering, daß sie hinter allen andern Schilddrüsen der Lauterbrunner Ratten erheblich zurücksteht. Auch bei den Ratten, deren Schilddrüsen als nicht vergrößert bezeichnet sind, finden wir nirgends so geringe Maße wie hier. Wir müssen demnach annehmen, daß durch die permanente Jodzufuhr die Schilddrüsen entweder im Wachstum zurückbleiben oder sogar verkleinert werden. Daß das Jod vergrößerte Schilddrüsen zur Verkleinerung bringen kann, geht aus der täglichen Erfahrung bei der Kropfbehandlung des Menschen ohne weiteres hervor und hat ja auch durch die histologischen Untersuchungen von *Bruns* und *Baumgarten* seine Bestätigung gefunden. Da aber die Ratten von Anfang an Jodkali erhielten und außerdem Zeichen eines Untergangs von Schilddrüsengewebe in den histologischen Präparaten fehlen, so liegt es näher anzunehmen, daß die Schilddrüsen überhaupt in ihrem Wachstum gehemmt wurden.

Freilich ist es außerordentlich schwer zu entscheiden, ob nun diese kleinen Schilddrüsen normal zu nennen sind oder ob bei ihnen eine durch Jodkali hervorgerufene abnorme Kleinheit vorliegt, eine Art Hypoplasie oder Atrophie. Wir wissen eben noch nicht, ob das Jod auch auf die ganz normale Schilddrüse wirkt, oder ob nur kropfige Drüsen der Jodwirkung zugänglich sind. Versuche in Kropfländern können natürlich in dieser Frage keine sichere Auskunft geben, denn es läßt sich stets einwenden, daß die nicht mit Jodkali behandelten Tiere bereits kropfige Schilddrüsen aufweisen und infolgedessen ein zu großes Drüsenvolumen besitzen. Immerhin spricht die Tatsache, daß die mit Jod behandelten Tiere eine kleinere Drüse haben als frisch aus Berlin importierte Ratten, eher für einen pathologischen, durch das Jod erzeugten Zustand.

Histologisch fällt vor allem die große Menge des Colloids auf, wodurch sich diese Gruppe vor allen andern auszeichnet. Fast alle Bläschen sind mit Colloid ganz ausgefüllt. Letzteres zeigt verschieden starke Affinität zu Eosin, im allgemeinen wiegt dunkelrotes Colloid vor, das zugleich stark lichtbrechend ist. Die blauen Colloidschollen, denen wir in den übrigen Gruppen so häufig begegnen, sind hier nur ganz spärlich vertreten. Epithelveränderungen fehlen, Desquamation wird ganz selten beobachtet. Die Bläschen sind nur um weniges kleiner als in der Norm, was bei der Kleinheit der ganzen Drüse auch für eine Wachstumshemmung sprechen würde. Jedenfalls läßt sich eine Epithelwucherung nicht konstatieren, denn eine solche wäre mit der abnormen Kleinheit der Drüsen bei relativ großen Bläschen nicht vereinbar.

Die starke Anhäufung von Colloid bei Darreichung von Jodkali war für uns kein unerwarteter Befund. Denn die älteren Versuche von *Bruns, des Ligneris* und namentlich die neueren sehr eingehenden Studien von *Marine* und *Lenhart, Gaylord* und *Sasaki* haben den Beweis erbracht, daß die künstliche Jodzufuhr in Form von Jodkali oder Jodothyrin bei Tieren (besonders bei Hunden, nach *Sasaki* bei Ratten, nach *Marine* und *Lenhart* und *Gaylord* auch bei den Salmoniden) eine beträchtliche Colloidspeicherung in der Schilddrüse bewirkt. Ob dabei das Jod einen vermehrten Sekretionsreiz auf die Schilddrüsenepithelien ausübt oder ob es nur eine sekretsparende Wirkung auf die Schilddrüse

hat, muß vorläufig dahin gestellt bleiben. Jedenfalls geht aus allen chemischen Untersuchungen hervor, daß mit der Zunahme des Colloids auch eine Vermehrung des Jods in der Schilddrüse einhergeht, so daß also eher die erstere Annahme in Betracht kommt.

Interessant ist auf alle Fälle die Tatsache, daß die fortwährende Verabreichung von sehr kleinen Jodkalidosen ein ausgezeichnetes Verfahren zur Verhütung des Kropfes zu sein scheint. Wahrscheinlich ist diese Art der Prophylaxe jeder andern überlegen.

d) Versuche mit Wasser aus der neuen Leitung von Wengen.

1. (Nr. 88.) 1 Jahr mit Wasser aus der neuen Leitung von Wengen getränkt. Schilddrüse 5 : 2 : 1,5 mm.

Sehr unregelmäßiges Bild. An der äußern Peripherie meist ausgebuchtete oder ovale Bläschen von ca. 75 μ, zum Teil mit Papillen, hie und da auch längliche Schläuche. Im Zentrum und an der Trachea größtenteils längliche, zum Teil verzweigte Schläuche, meist mit weitem Lumen und kleine Bläschen von 30—45 μ Durchmesser. Im Lumen der Bläschen und Schläuche spärliches, sehr blasses Colloid, oft in Form eines Netzwerkes mit feinen Fäden, manchmal auch kleine blaue Schollen. Einige Schläuche und Bläschen ganz leer. Epithel kubisch oder niedrig zylindrisch. Kerne rund, blaß, meist von 7 μ Durchmesser, selten große Kerne von 9,5 μ. Stellenweise auch stark pyknotische Kerne. Protoplasma hell, oft gegen das Lumen unscharf begrenzt. In den Lumina der Bläschen einzelne desquamierte Epithelien und rote Blutkörperchen. Gefäße sehr stark injiziert. Stroma spärlich. Hie und da Mastzellen.

An einer Stelle im Zentrum eines Lappens ein kleiner, unscharf begrenzter Herd von kompaktem Aussehen. Bei starker Vergrößerung dichtstehende Kapillaren, sehr kleine Bläschen und solide Epithelhaufen mit pyknotischen Kernen, stellenweise auch kleine Zellen, ähnlich wie Lymphocyten.

Trachealepithel gut erhalten.

2. (Nr. 81.) 1 Jahr mit Wasser aus der neuen Leitung von Wengen getränkt. Schilddrüse r. 7 : 3 : 3 mm, l. 6 : 2,5 : 2 mm.

Hie und da Andeutung von Einteilung in Läppchen. Bläschen sehr verschieden groß, die Mehrzahl hat einen Durchmesser von ca. 60 μ, doch finden sich im Zentrum und hie und da auch am Rande kleinere Bläschen von 15—45 μ. Einzelne ganz große Bläschen neben der Trachea erreichen einen Durchmesser von 200 μ und sind mit ziemlich stark rot gefärbtem Colloid gefüllt. Von den übrigen Bläschen enthält die Mehrzahl kein Colloid, der Rest zeigt im Lumen kleine dunkelrote oder blaue Colloidschollen. Epithel kubisch. Protoplasma im allgemeinen eosinrot gefärbt, bei manchen Epithelen aber auch sehr hell. Kerne des Bläschenepithels größtenteils bläschenförmig, hie und da aber auch stark pyknotisch. Einzelne Kerne sind abnorm groß, fast doppelt so groß, wie die übrigen Kerne, jedoch schön bläschenförmig. Hie und da finden sich ins Lumen vorspringende Protoplasmahöcker mit mehreren bläschenförmigen Kernen.

In vielen Bläschen, die meistens colloidfrei sind, starke Desquamation. Die desquamierten Epithelien sind meistens groß, ihre Kerne jedoch klein und pyknotisch. An einzelnen Bläschen, die Desquamation zeigen, ist der epitheliale Wandbelag noch erhalten.

Im Zentrum eines Lappens einzelne verzweigte Schläuche mit Zylinderepithel, sowie auch einzelne größere, stark ausgebuchtete Bläschen mit niedrigem Zylinderepithel, dessen Kerne relativ chromatinreich sind und sehr dicht stehen. Hie und da ragen polsterförmige Vorsprünge des Epithels in das colloidhaltige Lumen vor, unter dem Epithel eines solchen Vorsprunges liegt meistens eine stark gefüllte Kapillare.

Stroma spärlich. Gefäße stark gefüllt. An einigen Stellen findet sich im Stroma und in den Epithelien bräunliches Blutpigment in Form von Körnern und Schollen. In den Arterien stellenweise Aufspaltung der Elastica interna in feine Lamellen und leichte Verdickung der Intima.

Trachealepithel gut erhalten.

3. (Nr. 82.) 1 Jahr in Lauterbrunnen mit Wasser aus der neuen Leitung von Wengen getränkt. Schilddrüse r. 8 : 4 : 3 mm, l. 8 : 3 : 3 mm.

Fast überall rundliche Bläschen, an der Peripherie von ca. 60 μ Durchmesser, im Zentrum von ca. 30 μ. Colloid spärlich. In manchen Bläschen blaßrotes Colloid, in andern kleine blaue, manchmal maulbeerförmige Colloidschollen, die aber das Lumen lange nicht ausfüllen. Epithel gut erhalten, kubisch. Protoplasma blaß. Kerne bläschenförmig, meistens von 4—5 μ Durchmesser, einzelne von 7—8 μ. Hie und da mehrkernige Epithelien innerhalb des epithelialen Wandbelages, nur vereinzelte desquamierte Epithelien. In einzelnen größeren Bläschen polsterförmige Vorsprünge mit Zylinderepithel.

Stroma spärlich. Gefäße stark gefüllt. An einzelnen Stellen kleine braune Schollen von Blutpigment im Stroma und feinste braune Pigmentkörnchen im Epithel.

Trachealschleimhaut von Leukozyten durchsetzt.

Von den drei Ratten, welche mit Wasser aus der neuen Leitung von Wengen ein Jahr lang getränkt wurden, zeigen zwei eine deutliche Vergrößerung der Schilddrüse.

Mikroskopisch zeigen Nr. 1 und 3 eine gewisse Aehnlichkeit, indem hier das Bläschenepithel gut erhalten ist, während bei Nr. 2 ausgedehnte Desquamation das Bild beinahe beherrscht. Auch Kerndegenerationen im Wandepithel der Bläschen sind in dieser Schilddrüse nicht selten.

Die Größe der Bläschen ist etwas unter dem Durchschnitt, indem wenigstens im Zentrum der Lappen kleinere Bläschen mit einem Durchmesser unter 45 μ vorwiegen. Bei Nr. 1 finden sich auch verzweigte Schläuche und bei Nr. 1 und 3 einzelne flache Papillen. Es sind also auch hier deutliche Zeichen von Epithelwucherung vorhanden.

Bei Fall 2 findet sich sogar im Zentrum eines Lappens eine ganz circumscripte Epithelwucherung, gekennzeichnet durch einzelne verzweigte Schläuche und einige stark ausgebuchtete, größere Bläschen mit Zylinderepithel. Zwischen den Ausbuchtungen der Bläschen finden sich Papillen. Das Epithel dieser Bläschen und Schläuche unterscheidet sich von den übrigen Epithelien durch die dichte Lagerung und den bedeutenden Chromatingehalt der Kerne. Im Gegensatz zu den übrigen Schilddrüsenbläschen ist hier die Desquamation sehr gering. Der Herd erinnert sehr an die Bilder, welche in einzelnen Schilddrüsen der St. Immer-Gruppe vorkommen und dort ausführlich beschrieben sind (siehe auch Tafel XI, Fig. 19). Bei der großen Aehnlichkeit mit den von *Hitzig* beschriebenen Anfangsstadien der menschlichen Struma nodosa darf wohl ohne weiteres angenommen werden, daß auch hier in der circumscripten Epithelwucherung die erste Anlage zu einem Adenom zu erblicken ist. Ein zweiter Herd, der sich bei Fall 1 im Zentrum eines Lappens befindet, scheint nur aus stark desquamierten Epithelien mit hochgradig pyknotischen Kernen und einigen lymphocytenähnlichen Zellen zu bestehen.

Ferner ist noch das Vorkommen abnorm großer Kerne und mehrkerniger Epithelien zu erwähnen. Erstere zeigen keine Veränderung ihres Chromatins.

Colloid ist in diesen Schilddrüsen nur in geringer Menge vorhanden. Nur wenige Bläschen enthalten reichlich eosinrotes Colloid, hie und da sind auch kleine blaue Colloidschollen eingestreut. Absoluter und relativer Colloidgehalt sind also vermindert und in vielen Bläschen ist es zur Eindickung des Colloids gekommen.

In allen drei Schilddrüsen findet sich starke Hyperaemie und bei Nr. 2 und 3 ist überdies an einigen Stellen braunes Blutpigment (Haemosiderin) in Stroma und Epithelien abgelagert, ein Zeichen, daß intra vitam kleine Blutungen ins Drüsengewebe stattgefunden haben. Wir sind solchen Ueberresten alter Blutungen sonst nie begegnet und können deshalb die Haemorrhagien nicht mit der Kropfbildung in Zusammenhang bringen. Wahrscheinlich sind sie traumatisch zu Stande gekommen und stellen demnach einen ganz zufälligen Befund dar.

Endlich ist der leichten Arterienveränderungen, die

in Fall 2 gefunden wurden, zu gedenken. Sie bestehen in einer leichten Verdickung der Intima mit Aufspaltung der Elastica interna in feine Lamellen. Es sind somit die Anfangsstadien einer Arteriosklerose vorhanden.

Nach diesem Befund zeigen auch die mit dem Wasser von Wengen getränkten Ratten histologisch eine Epithelwucherung. Zwei Drüsen sind vergrößert und haben den Charakter einer Struma diffusa parenchymatosa. Bei Nr. 2 enthält ein Lappen die Anlage eines Adenoms.

e) Versuche mit Berner Leitungswasser.

1. (Nr. 66.) 8 Monate in Lauterbrunnen mit Berner Leitungswasser getränkt, das jeden Tag nach Lauterbrunnen geschickt wurde. Gewicht 95 gr, spontan gestorben. Schilddrüse 5,5 : 3 : 1,5 mm.

Rundliche Bläschen von ca. 45 μ Durchmesser. Colloid fehlt fast ganz, nur hie und da kleine blaue Schollen. Epithel größtenteils nicht mehr gut erhalten. Wo es noch in situ ist, ist es stark gelockert, viele Kerne klein und pyknotisch. An den meisten Stellen starke Desquamation. Wandbelag der Bläschen nicht mehr erhalten. Die Epithelien liegen ungeordnet durcheinander, ihr Protoplasma ist zerfetzt und ihre Kerne pyknotisch. Stroma spärlich. Gefäße stark gefüllt.

Trachealepithel größtenteils desquamiert.

2. (Nr. 75a.) 1 Jahr in Lauterbrunnen mit Berner Leitungswasser getränkt. Schilddrüse r. 6 : 3 : 3 mm, l. 8 : 2 : 1,5 mm.

Größtenteils kleine Bläschen von 30—45 μ Durchmesser, an der Peripherie auch einige große, stark ausgebuchtete Bläschen mit einem Durchmesser bis zu 100 μ. Zwischen den Bläschen auch einige längliche, zum Teil leicht verzweigte Schläuche. Colloid spärlich. In einigen größeren Bläschen blaßrotes Colloid, mit Randvacuolen. Hie und da auch kleine blaue Colloidschollen oder dunkelrotes Colloid. Epithel in den Schläuchen meistens zylindrisch, in den Bläschen kubisch. Protoplasma blaßrot, gegen das Lumen scharf begrenzt. Kerne bläschenförmig. Desquamation sehr gering.

In einigen größeren Bläschen finden sich teils flache, teils längliche Papillen, von Zylinderepithel mit dichtgestellten dunklen, basal gelegenen Kernen überzogen. In diese Papillen ragen Kapillaren hinein. Auch im Epithel der Schläuche finden sich Stellen, wo die Zellen etwas höher und schmaler und die Kerne etwas dunkler sind als sonst. Stroma spärlich. Gefäße mäßig gefüllt.

In der Trachealschleimhaut zahlreiche Leukozyten.

3. (Nr. 75b.) 1 Jahr in Lauterbrunnen mit Berner Leitungswasser getränkt. Schilddrüse r. 5 : 2 : 1,5 mm, l. 6 : 2 : 1,5 mm.

Rundliche und ovale Bläschen, an der Peripherie von 45—60 μ Durchmesser, im Zentrum von ca. 30 μ. In den meisten Bläschen blaßrotes Colloid, nur wenige blaue Colloidschollen. Epithel wie bei 2. In den Randpartien

ebenfalls einige Bläschen mit flachen Papillen, sodaß solche Bläschen stark ausgebuchtet erscheinen. Gefäße mäßig gefüllt. Stroma spärlich.
Trachealepithel stellenweise desquamiert.

Von den drei Ratten, welche in Lauterbrunnen mit stets frisch zugeführtem Berner Leitungswasser getränkt wurden, zeigt nur eine eine Schilddrüsenvergrößerung (Nr. 2).

Im histologischen Bild zeigt Nr. 1 starke cadaveröse Veränderungen. Bei Nr. 2 und 3 sind die Bläschen größtenteils klein, ihr Epithel ist sehr gut erhalten. In einigen größeren peripher gelegenen Bläschen finden sich Papillen mit Zylinderepithel, dessen Kerne sehr chromatinreich und dicht gelagert sind. Ferner finden sich bei Nr. 2 da und dort Schläuche mit Zylinderepithel. Also auch in dieser Gruppe deutliche Epithelwucherung.

Das spärliche, eosinrote Colloid ist von Vacuolen durchsetzt, also dünnflüssig, nur selten bildet es kleine runde Schollen, die stärker glänzen. Daneben finden sich auch blaue Colloidschollen.

Degenerative Veränderungen fehlen bei 2 und 3 fast ganz, die Desquamation hält sich in den Grenzen des Normalen. Ebenso zeigen Gefäße und Stroma keine Besonderheiten.

Bei Nr. 2 liegt also eine ausgesprochene Struma diffusa parenchymatosa vor, aber auch Nr. 3 zeigt, wenigstens mikroskopisch, das Bild der Epithelwucherung.

VI. Ratten von Naters.

Naters, ein kleines Dorf im Rhonetal bei Brig, weist in der menschlichen Bevölkerung ziemlich viele Kröpfe auf.

Das Wasser stammt aus dem Urgestein der Nordseite des Tales.

1. (Nr. 67). 6½ Monate mit Wasser getränkt. Schilddrüse r. 7 : 2,5 : 2,5 mm, l. 10 : 4 : 3 mm.

Ueberall kleine Bläschen und Zellhaufen von ca. 30 μ Durchmesser. Colloid fehlt fast ganz, nur vereinzelte kleine Schollen von dunkelblauem Colloid. Bei schwacher Vergrößerung scheint die Schilddrüse nur aus Zellhaufen zu bestehen. Das Epithel sämtlicher Bläschen ist desquamiert und liegt in Unordnung in den Alveolen. Protoplasma ziemlich dunkel gefärbt, oft zerfetzt. Kerne sehr klein, pyknotisch, nur ausnahmsweise noch bläschenförmig.

Stroma spärlich, oft undeutlich. Wandung der kleinen Arterien nicht selten verdickt, Intima von neu gebildeten elastischen Fäserchen durchsetzt.

Trachealepithel stellenweise schlecht konserviert.

2. (Nr. 68). $6^1/_2$ Monate mit Milch getränkt. Schilddrüse 4,5 : 2 : 2 mm.

Rundliche Bläschen von ca. 45 μ Durchmesser. Wenige kleine blaue Colloidschollen. Ueberall starke Desquamation. Kerne größtenteils pyknotisch, jedoch sind etwas mehr bläschenförmige Kerne erhalten als bei 1.

Stroma spärlich. Gefäße wenig gefüllt. In den Arterien keine Veränderungen.

Trachealepithel ziemlich gut konserviert.

Die mit Wasser getränkte Ratte zeigt also eine stark vergrößerte Schilddrüse, während die mit Milch getränkte Ratte keine Vergrößerung aufweist.

Histologisch finden sich in beiden Schilddrüsen sehr starke Desquamation und hochgradige Degeneration der Epithelien. Das Colloid ist bis auf vereinzelte kleine blaue Schollen geschwunden. Nach dem Zustand des Trachealepithels zu schließen, ist ein Teil dieser Veränderungen sicher cadaverös. Wie viel auf intravitale Degeneration zurückzuführen ist, bleibt ungewiß. Jedoch läßt sich so viel aussagen, daß die starke Vergrößerung bei Nr. 1 in einer Epithelwucherung begründet ist, da hier die Bläschen klein sind. Ebenso sind sie bei Nr. 2 klein. Interessant ist der Befund an den Arterien bei Nr. 1, indem hier die Intima nicht selten eine leichte Verdickung mit Neubildung von elastischen Fäserchen aufweist. Es liegt also eine leichte Arteriosklerose vor. Wahrscheinlich ist diese Sklerose eine Begleiterscheinung des Kropfes, da die Arterien bei dem mit Milch getränkten, kropffreien Kontrolltier ganz normal sind.

VII. Ratten von Kazis.

Kazis ist ein kleines Dorf im Domleschg (Kanton Graubünden), an der Bahnlinie zwischen Chur und Thusis gelegen. Die Bevölkerung ist sehr stark von Kropf befallen und zwar wird ein Brunnen von der Bevölkerung als Kropfquelle bezeichnet. Er bezieht sein Wasser vom Heinzenberg, der geologisch zum Bündnerschiefer (Lias) gehört, wobei aber auch Ueberlagerung durch Moränen in Betracht kommt.

Ein Teil der Ratten wurde mit Wasser aus diesem Brunnen, ein anderer Teil zur Kontrolle mit Milch getränkt. Ein Tier (Nr. 1)

verendete spontan nach $6^1/_2$ Monaten, ein anderes (Nr. 3) nach $11^1/_2$ Monaten, die übrigen wurden mit Chloroform getötet.

a) Tränkung mit Wasser.

1. (Nr. 70.) $6^1/_2$ Monate getränkt. 185 gr. Schilddrüse r. 9 : 3,5 : 2 mm, l. 7 : 3 : 2 mm.

Meist rundliche und ovale Bläschen von 75—100 μ Durchmesser. Einzelne größere Bläschen bis zu 150 μ. Mehrzahl der Bläschen leer, in der Minderzahl blaßrotes Colloid, zum Teil mit großen Vacuolen, in manchen Bläschen nur ganz wenig Colloid, durch feine Fäden mit dem Wandepithel verbunden. Hie und da im Zentrum der Bläschen kleine blaue Colloidschollen, manchmal von blaßrotem Colloid umgeben. Nur in wenigen Bläschen findet sich ein regelmässiger Epithelbelag mit Kernen, die in gleicher Höhe liegen. In den meisten Bläschen sind die Epithelien stark gelockert, viele springen kuppenförmig ins Lumen vor oder es finden sich an einer oder mehreren Stellen der Wand kleine Häufchen von Epithelien, die ähnlich kleinen epithelialen Papillen ins Lumen vorragen. Kerne sehr verschieden groß, nur zum Teil bläschenförmig, rund, von ca. 5 μ Durchmesser. Zahlreiche kleine pyknotische Kerne von 3 μ Durchmesser, ferner einzelne abnorm große bläschenförmige Kerne von 9 μ Durchmesser. Stellenweise mehrere kleine pyknotische Kerne in einer Zelle dicht angehäuft. Protoplasma feinkörnig, eosinrot, oft mit den Colloidfäden verbunden. Zahlreiche desquamierte Epithelien, zum Teil im Colloid schwimmend, zum Teil das Lumen der colloidfreien Bläschen ausfüllend. Protoplasma dieser Zellen zum Teil gequollen, vacuolisiert, Kerne meist pyknotisch, in einzelnen desquamierten Zellen mehrere Kerne.

In manchen Bläschen Papillen mit hohen zylindrischen Zellen. Ferner, besonders an der Peripherie, auch kleine solide Zellhaufen mit polyedrischen Epithelien, zum Teil noch im direkten Zusammenhang mit dem Epithel der Bläschen. Kerne hier meistens bläschenförmig. Gefäße stark injiziert, Stroma spärlich.

Trachealepithel gut erhalten.

2. (Nr. 97.) $11^1/_2$ Monate getränkt. Schilddrüse 7 : 4 : 3 mm.

Meist rundliche und ovale Bläschen von 45—75 μ Durchmesser, im Zentrum auch einige längliche Schläuche. Mehrzahl der Bläschen leer, in den übrigen spärliches, blaßrotes, stark vacuolisiertes Colloid oder kleine blaue Colloidschollen, oft konzentrisch geschichtet. Epithel kubisch, groß, Zellen von 10—12 μ Durchmesser. Kerne rund, meist bläschenförmig von ca. 6 μ Durchmesser, einzelne abnorm groß, einige kleine pyknotische Kerne. Manchmal mehrere dicht gedrängte Kerne in einer Zelle. Ziemlich viele desquamierte Epithelien. Hie und da größere Bläschen mit Papillen und Polstern, die zylindrisches Epithel tragen, unter welchem kleine Epithelhaufen liegen. Gefäße stark injiziert. Stroma spärlich.

Trachealepithel gut erhalten.

3. (Nr. 98.) $11^1/_2$ Monate getränkt. Schilddrüse 8 : 3 : 2,5 mm.

Kleine, fast solid aussehende Zellhaufen von 20—30 μ Durchmesser.

Spärliches blaßrotes Colloid in einigen Bläschen, vereinzelte blaue Colloidschollen. Epithel in einzelnen Bläschen kubisch, sonst überall gelockert, in ungeordneten Haufen die Alveolen ausfüllend. Alle Kerne pyknotisch, stellenweise in Bröckel zerfallen, manchmal nicht mehr färbbar. Protoplasma undeutlich körnig. Gefäße wenig gefüllt. Stroma spärlich.

Trachealepithel größtenteils desquamiert.

4. (Nr. 104.) 11 Monate getränkt. Schilddrüse 7,5 : 5 : 3,5 mm.

Kleine Bläschen von 45—60 μ Durchmesser, hie und da auch enge Schläuche. Colloid sehr spärlich. Nur in ganz wenigen Bläschen blaßrotes Colloid, in etwas zahlreicheren Bläschen blaue Schollen. Epithel kubisch oder niedrig zylindrisch. Zellen groß, gegen das Lumen scharf begrenzt. Kerne meist rund, bläschenförmig, selten pyknotisch oder aufgebläht, mit Chromatinkörnern am Rand. Einzelne Mitosen. Einige abnorm große, gut erhaltene Kerne. Ferner hie und da sehr dicht gestellte, bläschenförmige Kerne, im Wandepithel ganze Ketten bildend. Protoplasma fein gekörnt, meist dunkel eosinrot. Desquamation sehr gering. Blutgehalt mäßig. Stroma spärlich.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

5. (Nr. 105.) 11 Monate getränkt. Schilddrüse 6 : 4 : 3,5 mm.

Wie 4. Nur einzelne größere Bläschen und Schläuche, bis zu 100 μ Durchmesser (Tafel VI, Fig. 10).

Trachealepithel gut erhalten.

6. (Nr. 106.) 11 Monate getränkt. Schilddrüse 8 : 5 : 2 mm.

Kleine Bläschen von 45—60 μ Durchmesser, hauptsächlich im Zentrum gelegen, am Rande auch größere Bläschen mit Durchmesser bis zu 150 μ. Manche größere Bläschen sind stark ausgebuchtet. Zahlreiche enge, zum Teil verzweigte Schläuche. In einigen Bläschen blaßrotes Colloid, hie und da auch blaue Schollen. Epithelzellen groß, niedrig zylindrisch oder kubisch, hie und da ganz schmale Schaltzellen. Kerne gut erhalten, bläschenförmig, mit Kernkörperchen. Protoplasma dunkel. Desquamation gering. In mehreren größeren Bläschen Papillen mit hohem Zylinderepithel und sehr dicht gestellten, dunklen Kernen. Gefäße stark gefüllt. Stroma spärlich.

Trachealepithel gut erhalten.

b) Tränkung mit Milch.

7. (Nr. 99.) 11½ Monate mit Milch getränkt. Schilddrüse 10 : 6 : 3 mm.

Aehnlich wie 2. Nur einzelne größere Bläschen und Schläuche. Desquamation geringer als bei 2.

Trachealepithel gut erhalten.

8. (Nr. 100.) 11½ Monate mit Milch getränkt. Schilddrüse 7 : 3 : 2 mm.

Sehr geringe Desquamation, sonst wie 2.

Trachealepithel gut erhalten.

9. (Nr. 118.) 1 Jahr mit Milch getränkt. Schilddrüse etwas vergrößert.

Wie 6. Nur etwas mehr blaue Colloidschollen. Nicht selten Mitosen.

10. (Nr. 119.) 1 Jahr mit Milch getränkt. Schilddrüse etwas vergrößert.

Wie 9. Hie und da mehrkernige Epithelien.

11. (Nr. 120.) 1 Jahr mit Milch getränkt. Schilddrüse etwas vergrößert. Wie 9.

12. (Nr. 121.) 1 Jahr mit Milch getränkt. Schilddrüse etwas vergrößert. Wie 9.

13. (Nr. 122.) 1 Jahr mit Milch getränkt. Schilddrüse etwas vergrößert. Wie 9.

14. (Nr. 123.) 1 Jahr mit Milch getränkt. Schilddrüse 6 : 3 : 2,5 mm. Zahlreiche Mitosen, sonst wie 6.

15. (Nr. 124). 1 Jahr mit Milch getränkt. Schilddrüse r. 7 : 5 : 2,5 mm, l. 10 : 4 : 3 mm.

Wie 6. (Tafel VI, Fig. 11). Nur hie und da zystisch erweiterte Bläschen, zum Teil mit Papillen und einem Kranz von kleinen Bläschen. Letztere sind nicht immer durch Stroma vom Epithel der großen Bläschen abgegrenzt.

16. (Nr. 125.) 1 Jahr mit Milch getränkt. Schilddrüse r. 6,5 : 3,5 : 3 mm, l. 8 : 4 : 2,5 mm.

Wie 6. Einige Mitosen.

17. (Nr. 126.) 1 Jahr mit Milch getränkt. Schilddrüse 7 : 5 : 2 mm. Wie 6. Einige Mitosen.

In dieser Gruppe sind sämtliche Schilddrüsen mit Ausnahme einer einzigen (Nr. 14) deutlich vergrößert. Leider fehlen bei fünf Tieren genaue Maßangaben. Bei den übrigen Tieren ist die Vergrößerung zum Teil sehr beträchtlich, so bei Nr. 1, 7, 15. Bei Nr. 14 steht das Volumen wenigstens an der obern Grenze der Norm.

Die Art der Tränkung ist hier nicht von maßgebendem Einfluß auf die Größe der Schilddrüsen gewesen, denn wenn auch die sechs mit Wasser getränkten Tiere sämtlich Kröpfe aufweisen, so sind anderseits die Schilddrüsen der mit Milch getränkten Tiere mit Ausnahme von Fall 14 ebenso stark oder noch stärker vergrößert. Es sei gleich hier bemerkt, daß sich auch bei der histologischen Untersuchung keine Verschiedenheiten zwischen den beiden Tränkungsarten ergeben haben.

Das histologische Bild ist in den Hauptzügen bei allen Fällen mit Ausnahme von Fall 1 durchaus einheitlich. Starke cadaveröse Veränderungen sind nur bei Fall 3 vorhanden, der also für die histologische Beurteilung wegfällt. Bei Fall 1, einem spontan verendeten Tier, sind die Bläschen relativ groß, wenig colloidhaltig oder leer, das Epithel ist zum großen Teil desquamiert und auch die dem Stroma aufsitzenden Epithelien weisen starke Lockerung und Kerndegenerationen auf. Auf-

fallend sind einige abnorm große Kerne, sowie auch die Anwesenheit mehrerer Kerne in einzelnen Epithelien. Die Protoplasmaveränderungen (Aufquellung und Vacuolisierung) der desquamierten Epithelien sind ein Beweis, daß die Desquamation nicht erst postmortal oder ganz kurz vor dem Tode entstanden ist, sondern sich wirklich intravital gebildet hat.

Bei allen übrigen Schilddrüsen sind die Bläschen in der großen Mehrzahl etwas kleiner als normal (Tafel VI, Fig. 10 u. 11), wenn auch namentlich in der Peripherie meistens einige große Bläschen angetroffen werden. Flüssiges eosinrotes Colloid ist stets nur in geringer Menge vorhanden, daneben finden sich stark glänzende, scharf konturierte blaue Schollen. Desquamierte Epithelien sind nur vereinzelt anzutreffen.

Eigentümlich ist bei diesen Schilddrüsen namentlich der Charakter des Epithels. Die kubischen oder niedrig zylindrischen Epithelien zeichnen sich durch ihre Größe und ihren Reichtum an Protoplasma aus (Tafel IX, Fig. 17). Ihre Höhe schwankt zwischen 12 und 16 μ, ihre Breite ist verschieden und infolgedessen stehen auch die basal gelegenen Kerne in verschiedenen Abständen. Das Protoplasma ist meistens fein gekörnt, so daß es eher etwas dunkler als normal erscheint. Hie und da scheinen feine Körnchen aus den Epithelien ins Lumen überzutreten oder es gehen einzelne feine Fäden vom Epithelsaum ab, um sich mit andern Fäden zu verbinden oder sich an den gegenüberliegenden Epithelzellen anzuheften. Man gewinnt hier den Eindruck, daß die Epithelien Sekret ins Lumen abgeben. Meistens ist jedoch das Epithel durch eine etwas dunkler gefärbte, gerade oder bogenförmig verlaufende Linie gegen das Lumen scharf begrenzt.

Ebenso wie die Zellen sind auch die Kerne verhältnismäßig groß (ca. 6 μ Durchmesser). Die meisten sind rundlich, bläschenförmig und mit einem oder mehreren Kernkörperchen versehen. Degenerationserscheinungen in Form von Pyknose, Karyorrhexis oder Karyolyse sind verhältnismäßig selten. Hingegen finden sich, ähnlich wie in Schilddrüsen anderer Gruppen, einzelne abnorm große, aber nicht degenerierte Kerne, die fast den doppelten Durchmesser der übrigen Kerne erreichen (Tafel VI, Fig. 12). Ferner sind auch einige Kernanhäufungen im Wandepithel zu sehen,

wobei meistens die Kerne so dicht liegen, daß Zellgrenzen zwischen ihnen nicht wahrnehmbar sind. Diese Kerne sind etwas kleiner und dunkler als die übrigen, aber nicht degeneriert. Es scheint sich hier um epitheliale Riesenzellen (Tafel IX, Fig. 17) zu handeln.

Ein ganz besonderes Merkmal dieser Gruppe ist das Vorhandensein von Mitosen (Tafel IX, Fig. 17). Solche sind in 10 Schilddrüsen zu finden, manchmal sogar in größerer Zahl, so daß man sie nicht lange zu suchen braucht. Meistens sind die Mitosen im Stadium des Monasters, einige jedoch auch im Diasterstadium. Da die Fixierung in Formol zur Darstellung der feineren Zellstrukturen nicht günstig ist, so lassen sich nur selten außer den Chromosomen auch die Centrosomen erkennen. Das Protoplasma um die in Teilung begriffenen Kerne erscheint sehr hell und ist gegen das Lumen der Bläschen vorgewölbt.

Deuten schon die Mitosen auf ein lebhaftes Epithelwachstum hin, so ist dasselbe weiterhin aus dem Vorkommen von Schläuchen und Papillen ersichtlich. Erstere sind manchmal sehr lang und eng, oft auch an den Enden dichotomisch verzweigt. Sie tragen meistens ein ziemlich hohes Zylinderepithel mit basal gestellten Kernen, die sich oft durch stärkeren Chromatingehalt vor den Epithelien der Bläschen auszeichnen. An einzelnen Stellen sind die Epithelien besonders hoch, doppelt so hoch wie breit, und ihre Kerne liegen sehr dicht. Ferner hängen hie und da die Epithelien durch quere Brücken mit einander zusammen, welche von einer oder zwei Lagen von Epithelien gebildet werden. Flachschnitte sind in dem dichten Gewirr von Schläuchen und Bläschen nicht immer auszuschließen, doch bekommt man an dickeren Schnitten den Eindruck, daß durch solche quere Septen eine Aufteilung des Schlauches in Bläschen vor sich gehen könne.

In ähnlicher Weise wie die Schläuche sind auch die Papillen, welche sich in manchen größeren Bläschen finden, mit einem hohen Zylinderepithel versehen. Die Papillen erheben sich mehr oder minder stark ins Lumen der Bläschen hinein, oft sind auch nur flache Polster vorhanden, die nach Art der *Sanderson*'schen Bilder Häufchen ungeordneter Epithelien unter dem oberflächlichen Zylinderepithel enthalten. Diese Epithelien sind klein und besitzen dunkle Kerne. Hie und da ragt zwischen sie eine Kapillare hinein.

Als ein weiteres Entwicklungsstadium sind Papillen aufzufassen, in welchen unter dem Oberflächenepithel, aber zum Teil noch mit ihm im Zusammenhang, ganz kleine Bläschen mit feinem Lumen sichtbar sind. Erst viel später folgt dann die völlige Abtrennung solcher Bläschen durch das einwachsende Stroma.

Zu bemerken ist noch, daß auch bei Fall 1, der wegen der stärkeren Desquamation und Zelldegeneration eine Sonderstellung einnimmt, Papillen mit Zylinderepithel vorhanden sind. Ferner finden sich hier am Rande der Schilddrüse einige solide Zellhaufen, deren Epithel noch mit dem Epithel benachbarter Bläschen zusammenhängt. Das sind Verhältnisse, die ebenfalls auf Epithelwucherung hindeuten.

Bei vielen Drüsen ist ein mäßiger Grad von Hyperaemie vorhanden, der aber die Vergrößerung keineswegs erklärt. Arterienveränderungen fehlen. Das Stroma ist überall sehr zart gebaut.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Ratten von Kazis durchwegs mikroskopisch die Zeichen einer Epithelwucherung darbieten. Auch die nicht deutlich vergrößerte Schilddrüse Nr. 14 fällt nicht aus dem Rahmen heraus und zeigt sogar zahlreiche Mitosen. Die Epithelwucherung geht mit der Bildung von Schläuchen und Papillen einher, wobei sich aus diesen Formationen neue Bläschen entwickeln können. Wahrscheinlich können sich auch neue Bläschen durch seitliche Aussproßung aus dem Epithel alter Bläschen bilden.

Die Epithelwucherung ist ganz diffus, nirgends finden sich Herde, die den Eindruck einer Struma nodosa machen würden. Das Epithel ist auch überall annähernd gleich gebaut. Da die Colloidspeicherung in den Bläschen sehr gering ist, so liegt also eine Struma diffusa parenchymatosa vor. Wahrscheinlich sind die kleinen blauen Colloidschollen, welche sich in einigen kleineren Bläschen finden, durch Eindickung von altem Colloid entstanden, welches während des Epithelwachstums der Resorption entging.

Was die degenerativen Veränderungen bei Tier 1 betrifft, so ist es möglich, daß dieselben eine Schädigung durch die Kropfnoxe bedeuten. Da jedoch dieses Tier spontan gestorben ist, möchten wir aus den histologischen Verschiedenheiten keine weitgehenden theoretischen Schlüsse ziehen.

Worauf endlich die bedeutende Größe der Schilddrüsenepithelien in dieser Gruppe beruht, ist sehr schwer zu sagen. Mit der Wucherung des Epithels hängt sie jedenfalls nicht direkt zusammen, denn in vielen Schilddrüsen anderer Gruppen, welche ebenfalls lebhafte Epithelwucherung zeigen, sind die Epithelien lange nicht so groß wie hier. Wahrscheinlich bewirkt ein uns unbekannter Faktor, der in bestimmten örtlichen Verhältnissen begründet ist, die Massenzunahme der Epithelzellen, welche namentlich das Protoplasma betrifft.

VIII. Ratten von Aarau.

Diese Ratten wurden der schweizerischen Kropfkommission in verdankenswerter Weise von Herrn Dr. *E. Bircher* in Aarau überlassen, nachdem sie längere Zeit mit Aarauer Wasser getränkt worden waren. Das Quellwasser der Stadt Aarau stammt nach den Angaben von *E. Bircher* aus der Meeresmolasse.

Die Tiere wurden zum Teil getötet, zum Teil gingen sie spontan ein.

1. (Nr. 5). Ueberall rundliche Bläschen von 60—75 μ Durchmesser, mit größtenteils leerem Lumen. In manchen Bläschen kleine bläuliche, zum Teil konzentrisch geschichtete Colloidschollen. Epithelien vergrößert, gelockert. Protoplasma hell, gegen das Lumen hin unscharf begrenzt, oft wie zerfetzt. Zahlreiche desquamierte Epithelien. Kerne sehr unregelmäßig gelagert, meistens stark pyknotisch, nur wenige bläschenförmige Kerne.

Stroma spärlich. Gefäße stark gefüllt.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

2. (Nr. 11). Gewicht 220 gr. Schilddrüse 8 : 3 : 2 mm.

Deutliche Einteilung in Läppchen. An der Peripherie größtenteils Bläschen von ca. 60 μ Durchmesser, einige auch größer, bis zu 150 μ. Im Zentrum viele kleine Bläschen von ca. 30 μ Durchmesser. Hie und da auch mehr schlauchförmige oder auch ausgebuchtete Follikel. Fast überall blaßrotes Colloid, hie und da auch blaue Schollen. Epithel kubisch oder auch abgeplattet, Kerne meist bläschenförmig, manchmal aber auch zackig, pyknotisch. Spärliche desquamierte Epithelien mit rundem pyknotischem Kern.

Gefäße sehr stark gefüllt, Septen zwischen den Bläschen deshalb verbreitert, die Kapillaren springen oft ins Lumen der Bläschen vor.

Trachealepithel leicht desquamiert.

3. (Nr. 14). In Aarau getränkt, seit drei Wochen in Bern, gestorben an Pneumonie. Gewicht 175 gr. Schilddrüse r. 5 : 2 : 1 mm, l. 7 : 4 : 2,5 mm.

Undeutliche Läppcheneinteilung. Nur wenige Bläschen mit Lumen, meistens von 30—40 μ Durchmesser, an der Peripherie gelagert, nur selten

im Zentrum. In den Bläschen meistens kleine dunkelblaue, zum Teil geschichtete Colloidschollen, selten blaßrotes Colloid. Epithel kubisch, Protoplasma blaß, Kerne sehr verschieden groß, Mehrzahl bläschenförmig, von 5 μ Durchmesser, andere kleiner, pyknotisch. Einzelne große, blasse Kerne von 8 μ Durchmesser.

Bei der Mehrzahl der Bläschen kein deutliches Lumen. Letzteres ist mit desquamierten Epithelien ausgefüllt, wobei der Wandbelag eventuell noch erhalten ist, oder man sieht nur einen Haufen ungeordneter Zellen mit teilweise geschrumpften Kernen. Hie und da kleine Colloidschollen zwischen den Zellen.

Blutgefäße mäßig gefüllt. Stroma vielfach undeutlich, so daß die Bläschen und Zellhaufen nicht überall abzugrenzen sind.

Trachealepithel ziemlich gut erhalten.

Im Herzen finden sich unter dem Endocard des linken Ventrikels einzelne unscharf abgegrenzte Bezirke mit vacuolärem Zerfall der Muskelfasern und leichter Vermehrung der Stromazellen. An einzelnen Stellen auch leichte Infiltration mit runden lymphocytenähnlichen Zellen.

4. (Nr. 15). In Aarau getränkt, seit drei Wochen in Bern, gestorben an Pneumonie. Gewicht 160 gr. Schilddrüse 5 : 2,5 : 1,5 mm.

Ziemlich deutliche Läppchenzeichnung. An der trachealen Fläche gut erhaltene runde Bläschen von 40—60 μ Durchmesser, mit blaßrotem Colloid, in letzterem zum Teil auch blaue Schollen. Sonst nur wenige Bläschen mit scharf begrenztem Lumen. Starke Desquamation. Kerne größtenteils klein, rund, pyknotisch, nur in den Bläschen auf der trachealen Seite bläschenförmig. Protoplasma blaß, spärlich. Hie und da zwischen den desquamierten Zellen kleine blaue Colloidschollen.

Gefäße wenig gefüllt, Stroma hie und da undeutlich.

Trachealepithel gut erhalten.

Herz ohne Veränderungen.

5. (Nr. 60.) 6 Monate mit Aarauer Wasser getränkt. Gewicht 155 gr. Schilddrüse 6 : 3 : 2 mm.

Keine deutliche Läppchenzeichnung, überall Bläschen von 30—60 μ Durchmesser, meist rundlich, einige auch länglich oder leicht ausgebuchtet. Bläschen an der Peripherie etwas größer als im Zentrum. Mehrzahl der Bläschen leer, nur selten feine eosinrote Körner oder Schollen in den Lumina. Epithel regelmäßig angeordnet, kubisch oder niedrig zylindrisch, meist ca. 12 μ hoch. Protoplasma blaß eosinrot, gegen das Lumen meist scharf begrenzt. Kerne meistens rundlich, bläschenförmig, von ca. 6 μ Durchmesser, selten klein, geschrumpft. Einzelne Mitosen. Spärliche, große, bläschenförmige Kerne von 9—10 μ Durchmesser. In einzelnen Bläschen an einer Stelle der Wand ein kleiner Epithelvorsprung mit sehr dicht liegenden kleinen dunklen Kernen ohne deutliche Zellgrenzen. Das ganze ist einer synzytialen Knospe ähnlich. Desquamation gering.

Gefäße stark gefüllt. Stroma spärlich.

Trachealepithel sehr gut erhalten.

Im Herzen, in der Wand des linken Ventrikels, ein unscharf begrenzter bindegewebiger Herd mit sehr zahlreichen jungen Bindegewebszellen, die in

schmalen Zügen zwischen die benachbarten Muskelfasern eindringen. An der Spitze eines Papillarmuskels im linken Ventrikel ein kleines Infiltrat mit runden oder ovalen Zellen, deren Kerne rund oder polymorph sind.

6. (Nr. 61.) 6 Monate getränkt. Gewicht 120 gr. Schilddrüse 9 : 3 : 2,5 mm.

Keine deutliche Einteilung in Läppchen. Ueberall kleine Bläschen von 20 — 50 μ Durchmesser, im Zentrum auch einzelne schmale Schläuche. In den Bläschen wenig blaßrotes Colloid, ziemlich zahlreiche dunkelblaue Colloidschollen. Epithel kubisch, regelmäßig um das Lumen angeordnet. Protoplasma sehr feinkörnig, Kerne meistens rund, bläschenförmig, von 4—5 μ Durchmesser, zum Teil aber auch klein, pyknotisch, manchmal zackig. Einzelne große, bläschenförmige Kerne von 9 μ Durchmesser. Hie und da Gruppen von 3 bis 4 ganz dicht liegenden dunklen Kernen in einer einheitlichen Protoplasmamasse, welche etwas ins Lumen vorspringt. Nur vereinzelte desquamierte Epithelien.

An der Peripherie eines Lappens findet sich an einer Stelle eine nicht scharf abgegrenzte Gruppe von unregelmäßig ausgebuchteten Bläschen. In das Lumen dieser Bläschen ragen nämlich teils flache, teils längere gestielte Papillen vor, die von Zylinderepithel mit sehr dichtstehenden, chromatinreichen Kernen bedeckt sind (Tafel VII, Fig. 13). Das Stroma der Papillen wird von je einer Kapillare gebildet. Hie und da finden sich direkt unter dem Oberflächenepithel polyedrische Epithelien, die manchmal zu kleinen Bläschen zusammentreten. Stroma spärlich. Gefäße stark gefüllt. In einzelnen kleinen Arterien leichte Verdickung der Intima.

Trachealepithel sehr gut erhalten. Herz ohne Veränderungen.

7. (Nr. 62.) 6 Monate getränkt. Gewicht 90 gr. Schilddrüse 9 : 4 : 3 mm.

Einteilung in Läppchen fehlt. Fast überall kleine, runde Bläschen von 15 — 45 μ Durchmesser, nur wenige etwas größer (Tafel VIII, Fig. 15). Im Zentrum der Lappen einige sehr kleine Bläschen mit kaum sichtbarem Lumen, sowie einige schmale Schläuche. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet, meist 5—6 μ hoch. Protoplasma spärlich, hellrot. Die Kerne füllen die Zellen fast ganz aus, sie haben einen Durchmesser von 4 — 5 μ, sind rund und bläschenförmig, nur selten pyknotisch. Einzelne abnorm große chromatinreiche Kerne von 9—10 μ Durchmesser. Nur ganz vereinzelte desquamierte Epithelien.

Das Epithel der Schläuche und kleinen Bläschen ist sehr oft nicht scharf abgegrenzt, hie und da scheinen die Epithellagen benachbarter Bläschen direkt ineinander überzugehen, da ein trennendes Stroma nicht sichtbar ist. Oft sendet auch ein Bläschen nach einer Seite einen schmalen schlauchartigen Fortsatz aus oder es sitzt ein kleineres Bläschen einem größeren außen knospenartig auf. Solide Zellhäufchen sind nicht mit Sicherheit zu konstatieren. Solche werden meist durch Tangentialschnitte vorgetäuscht.

In den Lumina der Bläschen meistens blaßrotes Colloid, hie und da auch dunkelrotes, stark glänzendes Colloid, sowie auch blaue Schollen, letztere zum Teil von rotem Colloid umgeben.

Stroma meist spärlich, nur in der Nähe der Gefäße leicht vermehrt. Gefäße mäßig gefüllt. Bindegewebige Kapsel der Drüse etwas verdickt. In der Mitte eines Lappens ein kleiner Kalkherd (Tafel VIII, Fig. 14). Dieser

Herd liegt in der Wandung einer kleinen Arterie und zwar in der stark verdickten Intima. Das Lumen ist stark verengt, unter dem Endothel sind noch einige feine, offenbar neugebildete elastische Fäserchen vorhanden, ebenso ist die Elastica interna zum größten Teil noch erhalten und nur in der Nähe des Kalkherdes unterbrochen.

Auch andere kleine Arterien, welche im Zentrum der Lappen gelegen sind, zeigen eine deutliche Verdickung ihrer Intima, mit zahlreichen länglichen und rundlichen Zellen. Oefters ist auch die Elastica interna in mehrere Lagen aufgespalten oder es finden sich in der verdickten Intima zahlreiche feine elastische Fasern, welche nicht mit der Elastica interna in Verbindung stehen. Auch Kalkkörner können hier vorhanden sein (Tafel X, Fig. 18).

Trachealepithel schlecht konserviert.

Im Herzen keine Veränderungen.

Von den 7 Ratten dieser Gruppe zeigen 4 eine deutliche Vergrößerung der Schilddrüse. Bei zweien (4 und 5) ist keine Vergrößerung zu konstatieren und bei Nr. 1 fehlt eine Angabe über die Größe des Organs. Das histologische Bild ist durchaus nicht einheitlich.

Bei Nr. 1 ist die Größe der Bläschen ungefähr normal, bei 2—5 etwas kleiner als normal. Der Colloidgehalt ist meistens gering, kleine blaue Schollen wiegen vor. Nur bei Nr. 2 ist auch reichlich blaßrotes Colloid vorhanden, relativ jedoch weniger als normal. Degenerationserscheinungen an den Kernen und Epitheldesquamation sind häufig, doch läßt sich, da einige Tiere spontan verendet sind, nicht beurteilen, wie viel davon auf Rechnung infektiöser und cadaveröser Einflüsse kommt. Nur bei Nr. 2 mit deutlicher Vergrößerung der Schilddrüse sind die Bläschen gut erhalten und mit Colloid gefüllt, jedoch mehrheitlich ein wenig kleiner als normal, so daß also in Anbetracht der diffusen Vergrößerung des Organs eine Zellvermehrung und Neubildung von Bläschen angenommen werden muß. Da hierzu noch lebhafte Colloidproduktion tritt, so entspricht das Bild einer diffusen Colloidstruma mäßigen Grades. Bei Nr. 5 fallen einzelne Mitosen auf.

Anders verhalten sich Nr. 6 und 7. Hier ist die Schilddrüse auch beträchtlich vergrößert, hingegen ist der histologische Typus wesentlich anders als bei den übrigen Aarauer Ratten. Die Bläschen sind in der Mehrzahl colloidhaltig, aber viel kleiner als normal (Tafel VIII, Fig. 15), namentlich bei Nr. 7 sind kleine Bläschen von ca. 15 μ Durchmesser sehr zahlreich vertreten. Daneben kommen auch einige schmale Schläuche vor. Das kubische Epithel ist regelmäßig angeordnet,

die Kerne sind meistens bläschenförmig, hie und da finden sich abnorm große Kerne, deren Durchmesser doppelt so groß ist wie normal. Die Desquamation ist sehr gering. Aus manchen Bildern läßt sich auf eine Epithelsprossung in der Wandung einiger Bläschen schließen, indem von größeren Bläschen schmale, schlauchartige Fortsätze ausgehen oder kleinste Bläschen der Wandung von größeren knospenartig aufsitzen. Bei Nr. 6 sind in einigen größeren Bläschen papillenartige Vorsprünge mit Zylinderepithel zu sehen, welche ebenfalls auf Epithelwachstum hindeuten (Tafel VII, Fig. 13).

Auf Grund dieses histologischen Bildes dürfen wir annehmen, daß in den Schilddrüsen von Nr. 6 und 7 eine sehr beträchtliche Epithelwucherung stattgefunden hat. In vielen Beziehungen erinnern die vorgefundenen Veränderungen durchaus an die Schilderung, die *Isenschmid* von den kindlichen Schilddrüsen der Kropfgegenden entwirft: auch hier Vergrößerung der Schilddrüse bei Kleinheit der Bläschen, Sprossungsvorgänge, abnorm große Kerne. Der relative Colloidgehalt ist bei diesen Rattenschilddrüsen vermindert, der absolute wahrscheinlich bei Nr. 6 normal oder beinahe normal, bei Nr. 7 leicht vermehrt. Konzentriertes Colloid in Form von blauen Schollen ist ziemlich reichlich, bei Nr. 7 ist auch stark glänzendes, rotes Colloid vorhanden.

Es besteht demnach kein Zweifel, daß bei Nr. 6 und 7 eine Kropfbildung stattgefunden hat, welche nach dem histologischen Bild als Struma diffusa parenchymatosa zu bezeichnen ist.

Besonders interessant ist bei Fall 7 das Verhalten der Arterien. Wir finden hier in den kleinen Arterien eine deutliche Verdickung der Intima mit Neubildung von Zellen und elastischen Fäserchen, sowie Ablagerung von Kalkkörnern (Tafel X, Fig. 18). In einer Arterie zeigt die verdickte Intima starke Verkalkung (Tafel VIII, Fig. 14) mit Unterbrechung der Elastica interna. Es sind dies Veränderungen, welche mit der menschlichen Arteriosklerose die größte Aehnlichkeit aufweisen. Auch hier drängt sich ohne weiteres der Vergleich mit der kropfigen Schilddrüse des Menschen auf, bei welcher ja sklerotische Veränderungen der Arterien auch sehr häufig sind.

Daß die Arterienveränderungen seniler Natur gewesen wären, ist ausgeschlossen, denn erstens war das Körpergewicht des be-

treffenden Tieres nur 90 gr und zweitens zeigen alte Ratten keineswegs dieselben Bilder. Allerdings scheint Arteriosklerose in Rattenkröpfen nicht regelmäßig vorzukommen, denn unter den Aarauer Ratten tritt sie ausgesprochen nur bei Nr. 7 auf, d. h. bei demjenigen Tiere, dessen Schilddrüse die stärksten Epithelwucherungen aufweist. Bei Nr. 6 ist nur eine geringe Andeutung von Intimaverdickung zu konstatieren.

Die Schilddrüse von Nr. 7 zeichnet sich auch noch dadurch aus, daß hier in der Nähe der Gefäße das bindegewebige Stroma etwas vermehrt ist und daß auch eine leichte Verdickung der bindegewebigen Kapsel an der Peripherie des Organs vorliegt.

Endlich noch ein Wort über das Herz der Aarauer Kropfratten. Unter den fünf auf Stufenschnitten untersuchten Herzen sind zwei, deren Myocard stellenweise verändert ist, indem sich einzelne Herde von jungen Bindegewebszellen oder kleine Infiltrate von Rundzellen vorfinden. Diese Herde sind meist unter dem Endocard, zum Teil auch in Papillarmuskeln gelegen. In einem Herd enthalten die Muskelfasern auch ziemlich große Vacuolen.

Bekanntlich hat nun *E. Bircher* herdförmige Degenerationen in den Herzen von kropfigen Ratten gefunden (in 22 von 30 Fällen), während 20 kropffreie Kontrolltiere durchaus normale Verhältnisse zeigten. *Bircher* beschreibt Zerfallsprodukte der Muskelfasern mit leukocytärer Infiltration und Uebergang in Schwielenbildung. Nach seinen Abbildungen scheinen aber die meisten Zellen in den Herden bindegewebiger Abkunft zu sein, sodaß zum Teil ähnliche Bilder vorliegen, wie in unseren Präparaten.

Natürlich läßt sich aus unsern wenigen Fällen kein Schluß auf die Genese dieser Herde ziehen. In unserem Material zeigte auch das Tier Nr. 5, welches keinen deutlichen Kropf besaß, die Herde im Myocard, während die stark kropfigen Tiere Nr. 6 und 7 keine Veränderungen aufwiesen. Ob letztere, wie *Bircher* meint, durch das Kropftoxin hervorgerufen sind oder durch ganz andere Faktoren, kann nur an einem größeren Material geprüft werden, wobei vor allem Ratten aus kropffreien Gegenden auf das Vorhandensein solcher Herde zu untersuchen wären. Denn es ist sehr wohl möglich, daß die verschiedensten Infektionskrankheiten (z. B. Pneumonie in unserem Fall 3) zu ähnlichen Myocardveränderungen Anlaß geben. Die *Bircher*'sche Annahme, daß das

Reizleitungssystem von der Degeneration besonders betroffen werde, ist vorläufig noch sehr wenig gesichert, da wir über den Verlauf des Reizleitungssystems bei der Ratte noch nicht näher informiert sind.

IX. Ratten von St. Immer.

St. Immer, an der Eisenbahnlinie zwischen Biel und La Chaux-de-Fonds, in einem Längstale des Juras gelegen, hat eine vorwiegend industrielle Bevölkerung.

Nach der Kocher'schen Kropfkarte aus dem Jahr 1889 ist die Schuljugend dort beträchtlich von Kropf befallen, indem 75 % der Kinder kropfig sind, worunter 40 % geringe gleichmäßige Vergrößerungen der Schilddrüse aufweisen. Bei Erwachsenen sind größere Kröpfe selten.

Geologisch sind in der Talsohle Molasse- und Kreideformationen nachweisbar, während die Gebirgszüge zu beiden Seiten des Tales der Juraformation angehören.

Die Ratten, welche zum Teil während mehr als eines Jahres in St. Immer gehalten wurden, wurden mit Wasser aus der Druckwasserleitung getränkt. Diese bezieht ihr Wasser aus der Source de la Raisette bei Cormoret, deren Einzugsgebiet in den ausschließlich der Juraformation angehörenden Gebirgszügen im Norden des Tales liegt.

Die Mehrzahl der Ratten dieser Serie wurden mit Chloroform getötet, nur wenige verendeten spontan.

1. (Nr. 84). 9 Monate getränkt. Schilddrüse r. 8 : 5 : 4 mm, l. 7 : 4 : 3 mm.

Deutliche Einteilung in Läppchen, nur ganz vereinzelte Bläschen mit deutlichem Lumen, meist an der Oberfläche gelegen, von 40—60 μ Durchmesser. Im übrigen haben die Bläschen kein Lumen, sondern enthalten nur stark körniges Protoplasma ohne deutliche Zellgrenzen. Die Kerne sind klein, rund, pyknotisch, viele mit einem hellen Ring umgeben, nur vereinzelte Kerne sind hell, hier liegen die Chromatinkörner der Kernmembran an. Die Kerne liegen in sehr ungleichen Abständen, manchmal 2—3 dicht nebeneinander. Hie und da noch kleine Schollen von blauem Colloid.

Die Abgrenzung der Bläschen untereinander ist oft nicht deutlich. Im Zentrum der Lappen sind sie meist klein, rundlich, von 30—40 μ Durchmesser.

Stroma sehr spärlich. Blutgefäße stark injiziert. Im Stroma zahlreiche Mastzellen.

Trachealepithel schlecht konserviert.

2. (Nr. 89). 1 Jahr getränkt. Schilddrüse r. 8 : 3 : 3 mm, l. 9 : 2 : 2,5 mm.

Bläschen meist rundlich, an der lateralen Peripherie meist von 75 μ Durchmesser, im Zentrum und am medialen Rand von 75—120 μ Durchmeser.

Colloid sehr spärlich, nur vereinzelte kleine bläuliche Schollen. Lumen der Bläschen meist sehr klein, unscharf begrenzt. Epithelien sehr groß, aufgequollen, ins Lumen vorragend, oft bis auf eine schmale Spalte das Lumen ausfüllend. Kerne sehr verschieden groß, meist dicht gestellt, zum Teil bläschenförmig von 5—6 μ Durchmesser, zum Teil sehr klein, pyknotisch. Protoplasma sehr hell, zum Teil farblos, sehr unscharf begrenzt. In manchen Bläschen kein Lumen, nur Haufen von sehr hellen Epithelien mit zum Teil pyknotischen Kernen. Stroma spärlich, hie und da Mastzellen. Gefäße stark injiziert. Trachealepithel schlecht konserviert.

3. (Nr. 92). 11 Monate getränkt. Schilddrüse 10:4:4 mm.

An der Peripherie meist rundliche Bläschen von 45—80 μ Durchmesser, im Zentrum vorwiegend kleinere ovale Bläschen und Schläuche. In einem Teil der Bläschen blaßrotes, retrahiertes Colloid, in andern kleine blaue Colloidkugeln, manchmal zu mehreren; andere Bläschen ganz leer. Epithel kubisch, Kerne rund, bläschenförmig, nur ausnahmsweise pyknotisch, vereinzelte abnorm große Kerne. Protoplasma blaßrot, scharf begrenzt. Vereinzelte desquamierte Epithelien.

Neben der Trachea einige sehr weite, unregelmäßig geformte colloidhaltige Bläschen, in deren Lumen an mehreren Stellen flache Polster oder eigentliche Papillen vorspringen. An der Oberfläche dieser Vorsprünge niedriges zylindrisches Epithel, mit dunklen dichtliegenden Kernen. Unter dem Oberflächenepithel einzelne weite Kapillaren und kleine, solide Epithelhaufen oder kleine Bläschen, zum Teil im Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel. In einzelnen kleineren Bläschen auch Papillen mit Zylinderepithel. Gefäße, bes. Kapillaren, sehr stark injiziert. Stroma spärlich. Trachealepithel gut erhalten.

4. (Nr. 93). 11 Monate getränkt. Schilddrüse r. 8:3:3 mm. l. 11:4:3 mm.

Größtenteils kleine Bläschen von 45—75 μ, stellenweise auch längliche und leicht verzweigte Schläuche, Mehrzahl der Bläschen mit blaßrotem retrahiertem Colloid gefüllt, einige auch mit kleinen blauen Schollen, die zum Teil konzentrische Schichtung zeigen. Epithel meist kubisch, in den Schläuchen manchmal auch zylindrisch. Kerne rund, bläschenförmig, vereinzelte abnorm große Kerne. Protoplasma hellrot, scharf begrenzt. Einzelne desquamierte Epithelien. In einigen Bläschen Polster und Papillen, wie bei 3. Gefäße ziemlich stark injiziert. Stroma spärlich. Trachealepithel gut erhalten.

5. (Nr. 94.) 11 Monate getränkt. Schilddrüse 9:3:3 mm.

Kleine Bläschen und solide Zellhaufen von 45—75 μ. Mehrzahl der Bläschen colloidfrei, in den übrigen größere und kleinere, rundliche und eckige blaue Colloidschollen, oft konzentrisch geschichtet, manchmal kleine Häufchen bildend. Epithel sehr stark verändert. An der Wand der Bläschen kubische und polyedrische Zellen von verschiedener Größe, nicht immer in einheitlicher Lage. Einzelne Zellen gegen das Lumen stark vorspringend, Lumen meist mit polyedrischen, desquamierten Zellen ausgefüllt. Zwischen letzteren oft blaue Colloidschollen. Kerne sehr verschieden groß, zum Teil hell, bläschenförmig, größtenteils klein, pyknotisch. Hie und da mehrere

dunkle Kerne in einer Zelle. Protoplasma blaßrot, in einzelnen Zellen auch ganz hell. Kapillaren stark injiziert. Stroma spärlich. Trachealepithel schlecht erhalten.

6. (Nr. 95.) 11 Monate getränkt. Schilddrüse 9 : 3 : 2,5 mm.

Aehnliches Bild wie bei Nr. 3 und 4, nur zahlreichere Schläuche und Bläschen mit Polstern und Papillen. Im Zentrum des einen Lappens ein rundlicher Herd von zirka 0,5 mm Durchmesser, bei schwacher Vergrößerung auffallend durch die dunkelblaue Farbe der Epithelien (Tafel XI, Fig. 19). Der Herd besteht aus einer Anzahl größerer und kleinerer colloidhaltiger Bläschen und Schläuche. Am Rande des Herdes ein sehr großes längliches Bläschen von zirka 350—150 μ, ganz mit dunkeleosinrotem Colloid gefüllt. Epithel dieses Bläschens kubisch oder niedrig zylindrisch. Kerne oval oder rundlich, sehr dicht gestellt und auffallend chromatinreich. Protoplasma spärlich, hell. Epithelsaum nach dem Lumen hin scharf begrenzt. In das Lumen springen an zahlreichen Stellen kleine polsterartige Erhebungen oder auch lange schmale Papillen vor. Die Papillen sind zum Teil rein epithelial, das heißt sie bestehen auf dem Längsschnitt nur aus zwei Reihen von Epithel, zum Teil besitzen sie in der Achse eine Kapillare. Bei den niedrigen Polstern finden sich unter dem Bläschenepithel meistens eine oder mehrere Kapillaren, ferner kleine solide Epithelhaufen oder kleine Bläschen, zum Teil noch im direkten Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel. In der Umgebung dieses großen Bläschens liegen noch einige andere etwas kleinere papillentragende Bläschen, ferner mehrere schmale Schläuche und kleine Bläschen, meist colloidhaltig. Alle diese Bläschen und Schläuche zeichnen sich durch die dichte Lagerung und den starken Chromatingehalt der Epithelkerne aus. An der Peripherie geht der ganze Herd ohne scharfe Grenze in das übrige Schilddrüsengewebe über, indem sich neben und zwischen die Bläschen mit dunkleren Kernen andere Bläschen mit helleren Kernen legen. Keine bindegewebige Abkapselung.

An der Peripherie dieses Herdes liegen zwei kleine Arterien, deren Intima etwas verdickt erscheint und Zellen mit großen Vacuolen enthält. Die Elastica interna ist normal, die Media hingegen auch stark verdickt, von großen rundlichen und ovalen Zellen mit hellen Kernen und hellem Protoplasma gebildet. Zwischen diesen Zellen liegen nur vereinzelte schmale Muskelfasern. Eine Arterie am Rande der Schilddrüse zeigt ähnliche Veränderungen, die übrigen sind normal.

Trachealepithel gut erhalten.

7. (Nr. 96). 11 Monate getränkt. Schilddrüse 6:3:2,5 mm.

Aehnliche Bilder wie bei 3 und 4. Im Zentrum stellenweise sehr kleine Bläschen von ca. 20 μ Durchmesser, enge verzweigte Schläuche zum Teil mit niedrigem Zylinderepithel. Sehr starke Kapillarinjektion. Trachealepithel gut erhalten.

8. (Nr. 101). 11 Monate getränkt. Schilddrüse 7:3:3 mm.

Größtenteils kleine Bläschen von 30 – 50 μ Durchmesser und solide Epithelhaufen, stellenweise auch kurze schmale Schläuche. In den Bläschen

meistens dunkelblaue, oft konzentrisch geschichtete Colloidschollen. Kein rotes Colloid. Epithel kubisch, größtenteils gut erhalten, mit bläschenförmigen Kernen. In manchen Bläschen ungeordnetes desquamiertes Epithel, mit meist pyknotischen Kernen. Gefäße wenig gefüllt. Im linken Lappen, die ganze Breite desselben einnehmend, ein dreieckiger Herd von 1,5:1 mm, ausgezeichnet durch die mehr dunkelblaue Färbung der Epithelkerne und das rote Colloid der Bläschen und Schläuche (Tafel XII, Fig. 20). Die Bläschen sind zum Teil etwas größer (60—70 μ) als im übrigen Schilddrüsengewebe. Manche sind radiär gestellt. Zwischen diesen größeren Bläschen liegen jedoch sehr zahlreiche ganz kleine Bläschen, schmale Schläuche und solide Zellhaufen, zum Teil ohne deutliches trennendes Stroma. Epithel aller dieser Bläschen und Schläuche kubisch oder niedrig zylindrisch, mit rundlichen, chromatinreichen, aber nicht pyknotischen Kernen. Kerne oft sehr dicht gestellt. In den meisten Bläschen dunkelrotes Colloid, nur ganz selten kleine blaue Schollen. Desquamation gering. Gefäße stark injiziert. Stroma spärlich. Der ganze Herd ist nach vorne und hinten ziemlich scharf gegen das übrige Schilddrüsengewebe abgegrenzt, jedoch nicht bindegewebig abgekapselt.

Im Zentrum des rechten Lappens ein runder Herd von 0,5 mm Durchmesser, bestehend aus 4—5 sehr großen Bläschen mit mehreren Papillen und dunkelrotem Colloid. Epithel kubisch, auf den Papillen auch zylindrisch, zum Teil stark desquamiert. Septen zwischen den Bläschen sehr dünn. Dieser Herd ist gegen die Umgebung nicht scharf abgegrenzt. Trachealepithel ziemlich gut erhalten.

9. (Nr. 102). 11 Monate getränkt. Schilddrüse 13:4,5:5 mm.

Größtenteils kleine Bläschen von 40—50 μ Durchmesser und solide Zellhaufen von gleicher Größe. In den meisten Bläschen kein Colloid, nur selten blaßrotes oder dunkelblaues Colloid. Epithel kubisch, in einigen Bläschen einen kontinuierlichen Wandbelag bildend, hie und da mehrschichtig, manchmal auch ungeordnet und stark desquamiert. Kerne sehr verschieden, stellenweise bläschenförmig, zum Teil abnorm groß, zum Teil klein, pyknotisch, hie und da auch zackig. Protoplasma hellrot. Stellenweise mehrkernige Zellen. An einer Stelle an der Peripherie Haufen und Stränge von pyknotischen Kernen.

Stroma meistens spärlich, an einigen Stellen jedoch verbreitert und teilweise hyalin, nach *van Gieson* rot gefärbt. Gefäße stellenweise stark injiziert. Mehrere kleine Arterien zeigen eine Verdickung ihrer Wand, welche besonders die Intima betrifft. In letzterer zahlreiche platte Zellen, davon einzelne mit Vacuolen durchsetzt, ferner zarte elastische Fäserchen in großer Zahl.

In einem Schilddrüsenlappen finden sich an mehreren Stellen Gruppen von verzweigten Schläuchen und Bläschen, bei schwacher Vergrößerung ausgezeichnet durch eine mehr blaue Färbung. Letztere beruht auf der sehr dichten Lagerung und dem starken Chromatingehalt der Kerne in dem kubischen oder niedrig zylindrischen Epithel. Das Epithel ist gegen das Lumen durch eine scharfe Linie begrenzt. Das Lumen selbst ist in manchen Schläuchen und Bläschen von blaßrotem Colloid ausgefüllt. Hie und da ist das Lumen der Schläuche sehr eng, sodaß sich die beiden Epithellagen berühren, während an andern Stellen in demselben Schlauch das Lumen weiter wird, sodaß der

ganze Schlauch manchmal mehrere ampullenförmige Erweiterungen besitzt. Manchmal sitzen einem Schlauch oder Bläschen auch seitliche Epithelknospen und kleine Bläschen auf. Diese dunkleren Gruppen von Schläuchen und Bläschen sind nirgends scharf begrenzt, einzelne sind um ein Gefäß herum angeordnet oder zeigen im Zentrum hyalines Stroma.

In dem andern Lappen ein rundlicher Herd von ca. 1 mm Durchmesser, der nach einer Seite auf dem Querschnitt einen dicken Zapfen aussendet. Der Herd besteht aus Bläschen und Schläuchen, nicht größer als in der übrigen Thyreoidea, meist mit rotem Colloid gefüllt. Epithel kubisch oder niedrig zylindrisch. Kerne zum Teil pyknotisch. Im Lumen manchmal desquamierte Epithelien. Einzelne etwas verzweigte Schläuche zeigen dicht gelagerte, dunkel gefärbte Kerne. Stroma im ganzen Herd stark verbreitert, größtenteils hyalin, nach *van Gieson* gelb gefärbt. In der Achse der Stromabalken meist eine Kapillare, an den Knotenpunkten größere stark gefüllte Gefäße. Der Herd ist gegen das übrige Schilddrüsengewebe ganz scharf abgegrenzt, stellenweise ist am Rand eine dünne Lage von konzentrisch verlaufenden Spindelzellen bemerkbar.

Trachealepithel ausgezeichnet erhalten.

10. (Nr. 112.) 1 Jahr in St. Immer getränkt, 3 Monate in Bern mit Berner Leitungswasser getränkt. Schilddrüse r. 13 : 4 : 4 mm, l. 11 : 4 : 3 mm.

Schilddrüsengewebe mit schmalen, oft verzweigten Schläuchen und sehr kleinen Bläschen von ca. 30 μ Durchmesser. Ueberall fällt bei schwacher Vergrößerung die dichte Lagerung der dunkelblauen Kerne auf. In einzelnen Bläschen blaßrotes Colloid, wenige blaue Schollen von Colloid. Die Schläuche und Bläschen liegen meistens sehr dicht, ihr Epithel ist kubisch, die einzelnen Zellen klein, fast ganz von den chromatinreichen, aber nicht pyknotischen Kernen ausgefüllt. Die Kerne liegen deshalb sehr dicht, sie sind rund, Durchmesser 4—4,5 μ. Die Kerne liegen meistens regelmäßig an der Basis der Epithelien. Manchmal finden sich kleine Vorsprünge des Epithels ins Lumen hinein. Oft ist das Lumen kaum sichtbar oder es finden sich, namentlich an der Peripherie der Thyreoidea, ganz solide Zellhaufen und schmale, zum Teil radiär gestellte Stränge. Nur an wenigen Stellen Gruppen von rundlichen, leeren Bläschen mit größeren Epithelien. Die Kerne sind hier nicht so dicht gestellt, bald groß (7 μ) und hell, bald sehr klein (2—3 μ) und pyknotisch. Manchmal zwei kleine dunkle Kerne in einer Zelle. Protoplasma ziemlich reichlich, blaßrot, geringe Desquamation.

Stroma an den meisten Stellen spärlich, nur von stark injizierten Kapillaren gebildet. Stellenweise aber auch schmale, hyaline Stromabalken zu beiden Seiten der Kapillaren. Große Gefäße sehr stark gefüllt. Wandung der Arterien, besonders die Intima, stark verdickt, mit vielen Spindelzellen und feinen elastischen Fasern. Elastica interna manchmal in Lamellen aufgefasert oder stellenweise unterbrochen. Bindegewebige Kapsel der Drüse hie und da leicht verdickt.

In der Mitte des einen Lappens ein sehr großes, auf dem Querschnitt ungefähr dreieckiges Bläschen von 1 mm Durchmesser, mit dunkelrotem Colloid gefüllt, von einem einschichtigen, kubischen Epithel begrenzt. Ein

Teil des Epithels ist desquamiert. Auf der einen Seite springt ein halbkreisförmiger Höcker mit hyalinem Bindegewebe, einer kleinen Vene und einigen Epithelschläuchen in das Lumen vor.

In dem andern Lappen ein dreieckiger Herd von 1,5 mm Durchmesser mit einem sehr weiten Blutgefäß im Zentrum (Tafel XIII, Fig. 21). Lumen von 600 μ Durchmesser, prall mit Blut gefüllt. Wandung dünn, von konzentrisch verlaufenden Bindegewebszellen und feinen elastischen Fäserchen gebildet. Um dieses Gefäß herum eine verschieden breite Zone von kernarmem, hyalinem Bindegewebe. An der Peripherie des Herdes eine bald schmale, bald breite Zone von ganz unregelmäßig angeordneten, sehr engen Schläuchen und soliden Zellsträngen, stark verzweigt, teils konzentrisch geschichtet, teils mehr radiär gestellt. Ein Teil der Schläuche und Stränge ist in das hyaline Bindegewebe eingelagert. An der Peripherie einzelne kleine Bläschen mit rötlichem Colloid. Epithel klein, mit sehr dunklen kleinen Kernen. Der Herd geht an der Peripherie ohne scharfe Grenze in das übrige Schilddrüsengewebe über. In andern Schnitten liegt das Gefäß am Rand oder es hat sich in mehrere Aeste aufgespalten.

Trachealepithel gut erhalten.

11. (Nr. 103.) 11 Monate mit Milch getränkt. Schilddrüse 5 : 3 : 2 mm.

Bläschen durchschnittlich von 75 μ Durchmesser, rund und oval. Ungefähr die Hälfte aller Bläschen ist mit rotem Colloid gefüllt. Zahlreiche Vacuolen. Nicht selten blaue Schollen, manchmal mitten im roten Colloid. Epithel kubisch, in den colloidhaltigen Bläschen ein regelmäßiger einschichtiger Wandbelag. In den leeren Bläschen mehrschichtiges ungeordnetes Epithel oder Haufen locker liegender Zellen. Stellenweise starke Desquamation, zum Teil bei guterhaltenem Wandbelag. Kerne zum Teil rund, bläschenförmig, zum Teil klein, pyknotisch. Auch die Epithelien in situ zeigen zum Teil pyknotische Kerne. Einzelne abnorm große Kerne, ferner einige mehrkernige Epithelien. Protoplasma hell, in manchen desquamierten Zellen auch dunkel eosinrot. Kapillaren stark injiziert. Stroma spärlich.

Trachealepithel gut erhalten.

Von den 11 untersuchten Ratten zeigen also 9 eine deutliche, zum Teil sogar eine sehr erhebliche Vergrößerung der Schilddrüse und bei einem Tier steht die Schilddrüse an der obern Grenze des normalen Volumens. Bei den Tieren 9 und 10 fanden sich so große Schilddrüsen, wie wir sie überhaupt in unserem Material nur ausnahmsweise beobachtet haben. Auch dem größten Skeptiker würden solche Schilddrüsen auf den ersten Blick als Kröpfe erscheinen. Von den zwei Tieren, die keine vergrößerte Schilddrüse besaßen, war nur das eine mit Wasser, das andere hingegen mit Milch getränkt worden. Die Versuchsdauer war bei den negativen Fällen ebenso lang wie bei den positiven.

Bei der mikroskopischen Untersuchung begegnen uns in dieser Gruppe sehr wechselnde und interessante Bilder. Was zunächst das mit Milch ernährte, zur Kontrolle dienende Tier anbelangt, so zeigt hier die Schilddrüse ebenfalls Abweichungen von der Norm: Die Bläschen haben zwar durchschnittlich normale Größe und Form, ihr Epithel ist kubisch. Hingegen weist es hie und da pyknotische Kerne auf und viele Bläschen zeigen starke Desquamation. Da die desquamierten Epithelien in manchen Bläschen noch von einem normalen Epithelbelag umgeben sind und zugleich die desquamierten Zellen im allgemeinen pyknotische Kerne aufweisen, während die Kerne der Epithelien in situ zum größeren Teil noch bläschenförmig sind, so ist hier die Desquamation als intravitale Erscheinung aufzufassen. Hierfür spricht auch die gute Konservierung des Trachealepithels. Ferner finden wir von sicher intravital zustande gekommenen Epithelveränderungen einzelne abnorm große Kerne, sowie auch epitheliale Riesenzellen. Colloid ist nur in mäßiger Menge vorhanden, das eingedickte, mit Hämalaun blau gefärbte Colloid ist verhältnismäßig reichlich.

Diese Veränderungen bedeuten ohne Zweifel eine Schädigung der Schilddrüse, welche eventuell auf Rechnung der Kropfnoxe zu setzen ist.

Bei den mit Wasser getränkten Tieren zeigt die Schilddrüse 3 mal (bei Nr. 1, 2 und 5) starke cadaveröse Veränderungen. Im übrigen sind die Schilddrüsen durch folgende Merkmale ausgezeichnet:

1. Größtenteils kleine Bläschen (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) mit einem Durchmesser von unter 60 μ. Bei Nr. 10 sind die Bläschen meistens nur 30 μ groß, bei Nr. 7 noch kleiner.

2. Epithelschläuche, zum Teil etwas verzweigt, (3, 4, 6, 7, 8, 10).

3. Papillenbildung in manchen Bläschen (3, 4, 6, 8).

Alle diese Eigenschaften sind der Ausdruck einer Epithelwucherung. Schon aus der Kleinheit der Bläschen darf im Zusammenhang mit der Vergrößerung der Schilddrüse auf ein starkes Wachstum des Epithels geschlossen werden. Die Lumina mancher Bläschen sind kaum sichtbar und wenn solche kleine Bläschen tangential getroffen sind, so können sie natürlich, namentlich in sehr dünnen Schnitten, solide Zellhaufen vortäuschen.

Direkte Hinweise auf das Epithelwachstum sind die schlauchförmigen Drüsenformationen und die Papillenbildung.

An den Papillen sind die einzelnen Zellen lang und schmal, daher die dichte Lagerung ihrer Kerne. Dies erklärt sich nur aus einer Vermehrung der Epithelien, denn bei primärem Wachstum des Stromas würden die Epithelien in die Breite gezogen und abgeflacht.

Hervorzuheben ist, daß auch die nicht deutlich vergrößerte Schilddrüse von Tier Nr. 7 ganz ausgesprochen die Merkmale der Epithelwucherung zeigt. Die Bläschen sind auch hier sehr klein. Schläuche und Papillenbildung sind nicht selten. Die Veränderungen sind also dieselben wie in wirklichen Kröpfen, und da die Schilddrüse dieses Tieres in Bezug auf ihr Volumen an der oberen Grenze der Norm steht, so ist auch hier eine beginnende Kropfbildung anzunehmen. Der Unterschied gegenüber den andern Tieren dieser Serie ist also nur ein gradueller und beruht wohl darauf, daß hier das Epithelwachstum nicht sehr stark gewesen ist und hauptsächlich auf Kosten der Lumina der ursprünglichen Bläschen erfolgt ist.

Von den übrigen Eigenschaften des Epithels ist zu erwähnen, daß hie und da abnorm große Kerne vorkommen, die meistens eine deutliche bläschenförmige Struktur besitzen und keine Zeichen von Degeneration aufweisen. Durch besonderen Chromatinreichtum zeichnen sie sich nicht aus.

Bei den nicht cadaverös veränderten Schilddrüsen sind Degenerationserscheinungen selten. Die Kerne der Epithelien sind im allgemeinen bläschenförmig, nur hie und da finden sich pyknotische Kerne in größerer Zahl. Auch Desquamation kommt nur ausnahmsweise vor, einzig bei Nr. 9 ist sie stärker ausgesprochen.

Ueber das Colloid läßt sich wenig Zusammenfassendes sagen. In den meisten Schilddrüsen finden sich blaue, stark glänzende Colloidschollen, d. h. also konzentriertes altes Colloid, das wahrscheinlich durch Eindickung während der Zeit der Epithelwucherung entstanden ist. Frisch sezerniertes, flüssiges Colloid, das sich mit Eosin färbt, ist nur in wenigen Schilddrüsen vorhanden, es scheint also eine Colloidspeicherung nur in sehr geringem Maße stattzufinden. Vielleicht ist das stark wuchernde Epithel überhaupt nicht imstande, nennenswerte

Mengen Colloid zu sezernieren. Der relative Colloidgehalt ist also stets vermindert, der absolute bei den meisten Drüsen ebenfalls vermindert.

Das Stroma ist in den allermeisten Drüsen in gewohnter Spärlichkeit vorhanden, nur bei Nr. 9 und 10 zeigt es wenigstens stellenweise eine deutliche Zunahme, zum Teil sogar unter hyaliner Umwandlung. Ebenso finden wir bei Nr. 10 eine leichte Verdickung der bindegewebigen Kapsel. In manchen Drüsen enthält das Stroma verstreute Mastzellen.

Ein konstantes Kennzeichen dieser Gruppe ist die Hyperaemie, welche manchmal bedeutende Grade erreicht. Ferner ist erwähnenswert, daß in drei Fällen (Nr. 6, 9 und 10) einige Arterien eine deutliche Verdickung ihrer Intima aufweisen. Letztere enthält spindelige oder vacuoläre Zellen und neugebildete elastische Fäserchen. Auch die Media ist hie und da verdickt und zeigt bei Fall 6 eigentümliche große, helle Zellen.

Besonderes Interesse beansprucht in dieser Gruppe das relativ häufige Vorkommen von herdförmigen Epithelwucherungen, welche zum Teil durchaus der menschlichen Struma nodosa entsprechen. Am weitesten ist die Knotenbildung in den Fällen 8 und 10 gediehen, denn hier finden wir Herde, welche vom übrigen Schilddrüsengewebe schon auf den ersten Blick verschieden sind (Tafel XII, Fig. 20 und Tafel XIII, Fig. 21). Bei Fall 8 sind die Bläschen des Knotens meistens größer als im übrigen Schilddrüsengewebe und außerdem zeichnen sie sich durch ihren reichlichen Gehalt an rotem Colloid aus, während das übrige Schilddrüsengewebe nur kleine, blaue Schollen enthält. Größere und kleinere Bläschen, schmale Schläuche und solide Zellhaufen liegen in dem Knoten in buntem Gewirr durcheinander. Die Kerne der kubischen oder niedrig zylindrischen Epithelien sind chromatinreicher als die Kerne der gewöhnlichen Schilddrüsenepithelien. Wir haben hier also das Bild einer Struma nodosa teils mit colloidhaltigen Bläschen, teils mit soliden Zellhaufen.

Bei Fall 10 ist die Zusammensetzung des Knotens wesentlich anders. Gruppiert um ein weites Gefäß, das nach seiner Wandung am ehesten einer Vene entspricht, sehen wir eine Zone von Drüsengewebe, das aus unregelmäßig angeordneten, verzweigten Schläuchen und soliden Epithelsträngen besteht. Auch sind die dichtstehenden Kerne durch ihren Reichtum an Chromatin

ausgezeichnet. Colloid ist in diesem Herd nur in einzelnen kleinen Bläschen enthalten. Das Stroma des Herdes zeigt die Eigentümlichkeit, daß es ähnlich wie in menschlichen Kropfknoten im Zentrum hyalin entartet ist, wobei sich die Interzellularsubstanz nach *van Gieson* rot färbt. In diesem Falle haben wir also eine Struma nodosa parenchymatosa mit trabekulären und tubulären Formationen vor uns.

Beide Knoten sind gegen das übrige Schilddrüsengewebe nicht ganz scharf abgegrenzt, denn eine bindegewebige Kapsel hat sich nirgends gebildet. Jedoch fällt es an den meisten Stellen nicht schwer, eine Grenze zwischen dem Gewebe des Knotens und dem Schilddrüsengewebe zu ziehen. Teils sind die Bläschen des Schilddrüsengewebes an der Peripherie des Knotens platt gedrückt und konzentrisch um den Knoten herum geschichtet, teils sind sie durch eine feine Spalte von dem Gewebe des Knotens getrennt. Bei Fall 8 ist es die Verschiedenheit der Kerne, welche gestattet, die Bläschen des Knotens von den Schilddrüsenbläschen zu unterscheiden, denn erstere sind im allgemeinen viel besser erhalten als letztere. Bei Fall 10 hingegen sind die Kerne inner- und außerhalb des Knotens gleich beschaffen und an einigen Stellen ist es hier auch bei starker Vergrößerung nicht möglich, die Grenze zwischen den beiden Gewebsarten zu bestimmen.

Dennoch erscheint es höchst wahrscheinlich, daß das Wachstum der Knoten nur aus sich heraus und nicht durch Apposition von außen erfolgt. Hiefür spricht vor allem die an vielen Stellen ersichtliche Veränderung und Kompression der benachbarten Schilddrüsenbläschen, sowie die nicht selten ausgesprochen radiäre Richtung der Bläschen und Schläuche innerhalb der Knoten. Jedenfalls liegen für ein Wachstum der Knoten durch Apposition keine Anhaltspunkte vor. Sie verhalten sich also in dieser Beziehung gleich wie die meisten Tumoren und sind deshalb mit vollem Rechte zu den echten Adenomen zu zählen.

Anders als die Knoten von Fall 8 und 10 verhält sich ein circumscripter Herd bei Fall 9. Er ist scharf abgegrenzt, teilweise sogar von einer dünnen Bindegewebskapsel überzogen und unterscheidet sich von dem übrigen Schilddrüsengewebe nicht durch den Epithelcharakter, sondern nur durch die Art des Stromas. Letzteres ist nämlich vermehrt und zeigt deutlich hyaline Beschaffenheit. Nach *van Gieson* färbt es sich größtenteils gelb,

und nur wenige Stellen nehmen eine rötliche Färbung an. In diesem Punkt stimmt das Stroma mit dem hyalinen Stroma vieler menschlichen Strumen überein, denn letzteres läßt die Rotfärbung nach *van Gieson* ebenfalls sehr oft vermissen. Wahrscheinlich beruht dies auf einer Infiltration des Stromas mit Colloid. Für diese Infiltration hat *Monogenow* die mangelhafte Ausbildung der Lymphgefäße in den Adenomen verantwortlich gemacht, indem er durch Injektion zeigte, daß die Knoten keine normalen Lymphgefäße besitzen und durch Lymphspalten nur ungenügend mit dem übrigen Schilddrüsengewebe verbunden sind. Wir dürfen also in unserem Falle annehmen, daß in dem Knoten, in dem die Epithelwucherung größtenteils schon zum Stillstand gekommen ist, infolge der mangelhaften Lymphgefäßverbindung eine Colloidretention stattgefunden hat.

Ueber die Histogenese der Adenomknoten geben uns die Fälle 6 und 9 Auskunft. Bei Fall 9 sehen wir in einem Schilddrüsenlappen mehrere kleine unscharf begrenzte Gruppen von verzweigten Schläuchen und verschieden großen Bläschen, ausgezeichnet durch die dichte Lagerung und den starken Chromatingehalt der Kerne. Bei Fall 6 finden wir im Zentrum eines Lappens einen etwas größeren, rundlichen, aber ebenfalls unscharf begrenzten Herd, der sich durch dieselben Merkmale von dem übrigen Schilddrüsengewebe abhebt (Tafel XI, Fig. 19). In diesem Herd findet sich auch ein größeres Bläschen mit mehreren Papillen. Das Vorkommen von Schläuchen und Papillen deutet, wie wir schon oben auseinandergesetzt haben, auf lebhaftes Epithelwachstum hin und da dieses so circumscript auftritt, so ist es wohl nicht zweifelhaft, daß wir hier frühe Stadien einer Struma nodosa vor uns haben.

In dieser Anschauung hat uns der Vergleich mit der menschlichen Schilddrüse bekräftigt. Denn die Herde erinnern in verschiedenen Beziehungen an die Bilder, welche *Hitzig* und später *Michaud* als Anfangsstadien der Struma nodosa beschrieben haben. Gemeinsame Merkmale sind die unregelmäßige Form der Schläuche und Bläschen, die stärkere Färbbarkeit der Kerne, welche auf dem größeren Chromatingehalt beruht, endlich die dichtere Lagerung der Kerne.

Aus den Stufenschnitten dürfen wir auch schließen, daß die Bildung neuer Bläschen in analoger Weise vor sich geht wie in

der menschlichen Struma nodosa, das heißt teils durch Abschnürung seitlicher Sprosse von den größeren Bläschen und Schläuchen, teils durch Vereinigung transversaler Epithelvorsprünge, aus denen später vollständige Septen entstehen. Die von *Michaud* beschriebene Aenderung des Epithelcharakters an bestimmten Stellen der Wandung einzelner Bläschen haben wir auch beobachtet; wir halten es wie *Michaud* für möglich, daß von solchen Stellen, welche durch die dichte Lagerung und den hohen Chromatingehalt der Epithelkerne gekennzeichnet sind, eine circumscripte adenomatöse Wucherung ausgeht.

Daß solche adenomatöse Wucherungen in den Rattenschilddrüsen verhältnismäßig groß werden können, ohne sich schärfer abzugrenzen (Tafel XII, Fig. 20), hat unseres Erachtens seinen ganz bestimmten Grund. Dieser liegt in der Beschaffenheit des Stromas. Während in der menschlichen Schilddrüse das Drüsengewebe durch relativ breite, bindegewebige Septen in einzelne Läppchen abgeteilt ist, fehlt in der Rattenschilddrüse das interlobuläre Stroma oder es ist nur in minimaler Menge vorhanden. Tritt deshalb an einer Stelle ein stärkeres Epithelwachstum auf, so stößt dasselbe nirgends auf einen Widerstand seitens eines festeren Bindegewebes, und es können deshalb die neugebildeteten Bläschen und Schläuche in beliebiger Richtung weiter wachsen, ohne daß es zu einer Abkapselung kommt. In den Anfangsstadien schieben sich die lebhaft wachsenden Schläuche einfach zwischen die alten Bläschen ein und deshalb ist es an vielen Stellen nicht möglich, eine scharfe Grenze zwischen dem wuchernden und alten Gewebe zu ziehen. Erst wenn der Druck des wachsenden Gewebes auf die Umgebung eine gewisse Intensität erreicht hat, wird das Drüsengewebe an der Peripherie des Adenoms komprimiert und damit bildet sich auch eine schärfere Abgrenzung aus. Ist aber das Schilddrüsengewebe außerhalb des Knotens ebenfalls in Wucherung begriffen, aber in mehr diffuser Weise wie bei Fall 10, so wird eine scharfe Abgrenzung noch länger auf sich warten lassen.

Endlich haben wir bei drei Fällen (6, 9 und 10) auch Veränderungen an den Arterien beobachtet. Am stärksten sind die Veränderungen bei Fall 10, hier ist besonders die Intima stark verdickt und enthält viele Spindelzellen und feine elastische Fasern. Die Elastica interna ist stellenweise unterbrochen. Bei

Fall 9 ist die Verdickung der Intima etwas weniger stark, jedoch sind die Intimazellen teilweise von Vacuolen durchsetzt, ähnlich wie auch in einzelnen Arterien bei Fall 6. Die Media ist bei einigen Arterien auch verdickt, bei Fall 6 besteht sie fast ausschließlich aus sehr großen, hellen rundlichen Zellen, die meist keine Aehnlichkeit mit glatten Muskelfasern mehr haben. Wahrscheinlich handelt es sich hier um stark aufgequollene Muskelfasern.

Die Veränderungen sind also insoweit, als sie die Intima betreffen, der menschlichen Arteriosklerose analog. Eigentümlich sind jedoch die Degenerationen in der Media bei Fall 6. Diese gehören nicht zum gewöhnlichen Bild der Arteriosklerose, haben jedoch eine gewisse Aehnlichkeit mit den Mediaveränderungen, welche *Wiesel* bei akuten Infektionskrankheiten beschrieben hat.

Ort	Art der Tränkung	Zahl der Tiere	Kropf	Größe der Bläscben	Colloid	Beschaffenheit des Epithels	Stroma und Gefäße
Bern (Hyg.-bakt. Institut)	Leitungswasser.	5	—	Bei zwei Drüsen etwas verkleinerte Bläschen.	Reichlich, zum Teil basophil.	Bei zwei Drüsen einige solide Zellhaufen und leichte Desquamation.	Normal.
	Lauterbrunner Bachwasser.	2	—	Normal.	Reichlich.	Normal.	Normal.
	Bolliger Wasser.	7	2 (?)	Bei fünf Drüsen etwas unter der Norm.	Etwas spärlicher als normal, z. T. basophil.	Bei einer Drüse solide Zellhaufen und starke Epitheldesquamation, einige Papillen.	Colloid in Lymphspalten.
	Dialysiertes Bolliger Wasser.	7	—	Bei einer Drüse unter der Norm.	Etwas spärlicher als normal, z. T. basophil.	Pyknotische Kerne, abnorm große Kerne, epitheliale Riesenzellen, starke Desquamation.	In einer Drüse hyalines Stroma.
Bern (Prof.) Kocher.)	Bolliger Wasser.	37	27	Normal.	Sehr spärlich, zum Teil basophil.	Bei 34 Drüsen sehr starke Degeneration des Epithels, sehr häufig Desquamation. 1 Adenom.	Meistens starke Hyperaemie.
Scherli	Brunnenwasser.	4	—	Normal.	Reichlich.	Normal.	Normal.
Sumiswald	Brunnenwasser.	2	1	Wenig kleiner als normal.	Etwas spärlicher als normal, z. T. basophil.	Einzelne Papillen und Mitosen.	Normal.
Lauterbrunnen	Bachwasser.	5	2	Kleiner als normal.	Spärlich, zum Teil basophil.	Bei zwei Drüsen Desquamation. Bei einer Drüse epithel. Riesenzellen.	Bei drei Drüsen Hyperaemie.
	Gestandenes Bachwasser.	2	—	Kleiner als normal.	Spärlich.	Einzelne Papillen.	Bei einer Drüse Hyperaemie.
	Filtriertes Bachwasser.	1	—	Kleiner als normal.	Reichlich.	Epitheliale Riesenzellen.	Normal.
	Gekochtes Bachwasser.	3	—	Bei zwei Drüsen viel kleiner als normal.	Bei zwei Drüsen spärlich, zum Teil basophil.	Solide Epithelsprosse bei zwei Drüsen.	Bei einer Drüse Hyperaemie.
	Bachwasser mit Jodkali	5	—	Etwas kleiner als normal.	Sehr reichlich.	Normal.	Normal.

Ort	Art der Tränkung	Zahl der Tiere	Kropf	Größe der Bläschen	Colloid	Beschaffenheit des Epithels	Stroma und Gefäße
	Wasser aus der Leitung von Wengen	3	2	Etwas kleiner als normal.	Spärlich, zum Teil basophil.	Einzelne Papillen und Schläuche, eine Adenomanlage. In einer Drüse starke Degeneration, abnorm große Kerne, epithel. Riesenzellen.	Intimaverdickung in Arterien. Starke Hyperaemie, Blutpigment.
	Berner Leitungswasser	3	1	Kleiner als normal.	Spärlich, zum Teil basophil.	Papillen und Schläuche.	Normal.
Naters	Brunnenwasser.	1	1	Kleiner als normal.	Sehr spärlich, kleine basophile Schollen.	Starke Degeneration d. Epithelien und Desquamation.	Intimaverdickung in den Arterien.
	Milch.	1	—	Kleiner als normal.	Sehr spärlich, kleine basophile Schollen.	Starke Desquamation.	Normal.
Kazis	Brunnenwasser	6	6	Etwas kleiner als normal.	Spärlich, zum Teil basophil.	Sehr große Epithelien, viele Mitosen, abnorm große Kerne, epitheliale Riesenzellen.	Bei vielen Drüsen leichte Hyperaemie.
	Milch	11	10	Etwas kleiner als normal.	Spärlich, zum Teil basophil.	Schläuche und Papillen.	Leichte Hyperaemie.
Aarau	Leitungswasser	7	4	Bei sechs Drüsen kleiner als normal.	Bei einer Drüse reichlich, bei zwei mäßig, bei den übrigen spärlich.	Bei zwei Drüsen Schläuche und Papillen. Bei vier Drüsen Desquamation und Kerndegeneration.	In zwei Drüsen Arteriosklerose.
St. Immer	Leitungswasser	10	9	Kleiner als normal.	Spärlich, meistens nur basophile Schollen.	Schläuche und Papillen, abnorm große Kerne. Geringe Desquamation. Adenomanlagen. 3 Adenome.	Hyperaemie. Intimaverdickungen und Mediadegenerationen der Arterien.
	Milch	1	—	Normal.	Etwas vermindert.	Desquamation und Kerndegeneration.	Hyperaemie.

Pathologische Anatomie des Rattenkropfes.

Zur besseren Uebersicht bei der kritischen Besprechung unserer Befunde haben wir letztere in vorstehender Tabelle zusammengestellt. Wenn wir uns nach der Häufigkeit der Kropfbildung bei unserem Material umsehen, so muß zunächst betont werden, daß zum Begriff des Kropfes unbedingt eine Vergrößerung der Schilddrüse gehört. Aus der Tabelle geht nun hervor, daß nur an vier Versuchsorten (Kazis, Aarau, St. Immer, Bern-Kocher'sche Serie) eine größere Zahl von positiven Resultaten erzielt worden ist. Die Ausschläge sind hier zum Teil sehr beträchtlich, am stärksten sind sie bei den mit Jurawasser getränkten Ratten von St. Immer. Hier reicht die Vergrößerung bei zwei Tieren (13 : 5 : 4,5 und 13 : 4 : 4 mm) nahe an die von *Bircher* angegebenen Maße heran; wenn sie auch nicht einzelne extreme Werte von *Bircher* (15 : 10 : 10 mm) erreicht. Bei den Ratten von Kazis sind drei Schilddrüsen auch recht stark vergrößert, ebenso eine unter den Aarauer Ratten und drei unter den Ratten von Bern aus der Versuchsreihe von Prof. Kocher. Die Vergrößerungen bei den übrigen positiven Fällen sind nicht sehr bedeutend. Insbesondere ist es auffallend, daß in Lauterbrunnen, wo doch die menschliche Bevölkerung stark von Kropf befallen ist, verhältnismäßig wenig positive Resultate erzielt worden sind, und auch bei diesen sind die Ausschläge sehr gering. Was die Ratten von Sumiswald und Naters betrifft, so liegen hier zwar auch positive Resultate vor, doch ist die Zahl der von uns untersuchten Ratten viel zu gering, als daß wir irgend ein Urteil über diese Versuche abgeben könnten.

Ueber die Natur der Schilddrüsenvergrößerung gibt uns die histologische Untersuchung die nötige Auskunft. Die Frage, die uns anfangs öfters vorgelegt wurde, war, ob nicht die Vergrößerung auf Hyperaemie, Blutungen oder entzündlichen Prozessen beruhe und somit keine echte Kropfbildung darstelle. Was die Hyperaemie anlangt, so ist sie zwar in vielen Schilddrüsen deutlich ausgesprochen und zwar am meisten bei der Gruppe von Bern (Prof. Kocher). Hier erhält man entschieden den Eindruck, daß die Hyperaemie zur Vergrößerung der Schilddrüse beiträgt, so daß also die schwach positiven Fälle dieser

Gruppe zum Teil nicht zu den echten Kröpfen zu rechnen wären. Wenigstens hat *Lüthi* in seinen Versuchen an der Hundeschilddrüse gezeigt, daß akute, durch Unterbindung der Venen erzeugte Hyperaemie das Volumen der Schilddrüse auf das Doppelte vergrößern kann. Wenn nun auch die Hyperaemie in den Rattenschilddrüsen meist nicht so stark ist wie bei *Lüthis* Experimenten, so ist sie doch imstande, eine leichte Vergrößerung zu erklären.

Immerhin können wir bestimmt behaupten, daß bei der überwiegenden Mehrzahl der vergrößerten Drüsen die Hyperaemie für die Vergrößerung nicht verantwortlich gemacht werden kann. Denn einerseits fehlt sie in vielen vergrößerten Drüsen oder erreicht nur geringe Grade und anderseits ist sie öfters auch in nicht vergrößerten Drüsen deutlich ausgesprochen. Diese Verhältnisse sind nur erklärlich, wenn noch ein anderes Moment zur Vermehrung des Volumens beiträgt.

Daß die Schilddrüsenvergrößerung durch Blutungen zustande kommt, ist ganz ausgeschlossen. Wir haben frische Blutungen zwar bei einzelnen Ratten beobachtet, jedoch hatten sie stets eine sehr geringe Ausdehnung. Residuen von Blutungen begegneten uns bei zwei Lauterbrunner Ratten, welche mit Wasser aus der Leitung von Wengen getränkt wurden. Es handelt sich hier um kleine herdförmige Ablagerungen von bräunlichem Haemosiderin in Stroma und Epithelien, ohne jegliche reaktive Wucherung.

Ebenso verhält es sich mit den entzündlichen Prozessen. Nur bei ganz wenigen Schilddrüsen konnten wir in der Nähe einzelner Gefäße kleine herdförmige Zellanhäufungen von Lymphocyten und spärlichen, zum Teil eosinophilen Leukocyten erkennen. Bei den übrigen Schilddrüsen besteht auch nicht der leiseste Verdacht auf entzündliche Prozesse. Den Befund von Rundzelleninfiltraten in der verdickten Kapsel, wie er von *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *Wagner von Jauregg* erwähnt worden ist, können wir an unserem Material jedenfalls nicht bestätigen. Inwieweit gewisse Schilddrüsenveränderungen auf entzündliche Prozesse in andern Organen zu beziehen sind, wird später noch zu erörtern sein.

Das ausschlaggebende Moment für die Annahme einer echten strumösen Schilddrüsenvergrößerung

ist die Epithelwucherung. Hierin stimmen wir mit *Bircher, Blauel* und *Reich, Sasaki, Mac Carrison* u. a. vollkommen überein. Dieses Kriterium, das nach unserer Ansicht auch für die Definition der menschlichen Struma unbedingt erforderlich ist, trifft nun bei der großen Mehrzahl unserer vergrößerten Schilddrüsen zu. Einzig in der Gruppe der Berner Ratten (Prof. Kocher) ist die Epithelwucherung in vielen vergrößerten Drüsen zweifelhaft oder wenigstens nicht mehr nachweisbar.

Die Merkmale, aus denen wir auf eine Epithelwucherung schließen, sind verschiedener Natur. Am beweisendsten erscheint uns das Vorhandensein von Mitosen. Wir sind solchen namentlich in der Gruppe der Ratten von Kazis sehr häufig begegnet, ferner fanden sie sich in geringer Zahl auch bei je einer Ratte von Sumiswald und Aarau und bei zwei Ratten der Kocher'schen Serie. Bei den übrigen Ratten haben wir Mitosen vermißt. Natürlich sind Mitosen nur dann zu erwarten, wenn sich die Epithelien in sehr lebhafter Vermehrung befinden. Daß dies bei den Kaziser Ratten tatsächlich der Fall ist, geht noch aus andern Eigenschaften der Schilddrüsen dieser Gruppe hervor. Erfolgt jedoch die Epithelwucherung nicht sehr rasch, so werden Mitosen sehr selten sein, so daß sie auch einer genauen Untersuchung entgehen können. Von andern Autoren, welche Rattenkröpfe untersuchten, scheinen Mitosen bis jetzt nur selten beobachtet worden zu sein, wenigstens sind sie nur von *Bircher, Sasaki* und *Mac Carrison* erwähnt.

Ein zweites Merkmal sind die Drüsenschläuche, die in vergrößerten Schilddrüsen, wie schon *Bircher* betont hat, verhältnismäßig häufig auftreten und gerade in den am stärksten vergrößerten Drüsen von Kazis und St. Immer am zahlreichsten sind. Wenn nun auch ganz vereinzelte schlauchförmige Epithelformationen auch bei normalen Berliner Ratten vorkommen, so ist doch ihr reichliches Vorkommen bei ausgewachsenen Tieren unbedingt als pathologisch zu bezeichnen. Die Schläuche verlaufen teils gerade, teils sind sie gekrümmt oder verzweigt. Ihr Epithel zeichnet sich oft vor dem Bläschenepithel durch die zylindrische Gestalt der einzelnen Zellen, sowie durch die dichte Lagerung der basal gestellten Kerne aus. Daß diese Schläuche auf lebhaftes Epithelwachstum hinweisen, geht daraus hervor, daß sie in der Schilddrüse von Rattenembryonen in größerer Zahl vor-

handen sind, bei alten Ratten hingegen fast ganz fehlen. Ferner findet man öfters Bilder, welche bei fortlaufender Aneinanderreihung eine Neubildung von Bläschen aus dem Epithel der Schläuche sehr wahrscheinlich machen. Einesteils ist eine Neubildung von Bläschen durch Zusammenwachsen von kleinen Epithelvorsprüngen möglich, welche oft einander gerade gegenüberliegen und sich manchmal berühren. Das Epithel dieser Vorsprünge ist meistens hoch zylindrisch oder zeigt die Kerne in ungleicher Höhe gelagert. Andernteils finden sich auch Bilder, welche auf äußere Epithelsprossung senkrecht zur Achse des Schlauches hinweisen, indem sich im Epithel zunächst ein solider Zellhaufen bildet, der sich nach außen vorwölbt, während an andern Stellen bereits ein kleines Lumen in dem Epithelhäufchen zu sehen ist und schließlich ein kleines Bläschen auftritt, dessen Epithel vom Schlauchepithel schon völlig abgeschnürt erscheint. Beide Arten der Bläschenneubildung sind schon von *Michaud* in seiner Arbeit über die Histogenese der menschlichen Struma nodosa eingehend geschildert worden.

Was die Entstehung der Schläuche selbst anlangt, so können dieselben entweder aus normal schon vorhandenen Schläuchen durch fortwährendes Weiterwachsen entstanden sein, oder sie sind aus fertigen Bläschen hervorgegangen, wobei eine Epithelsprossung in einer ganz bestimmten und längere Zeit innegehaltenen Richtung vor sich gehen mußte. Der erstere Modus wird dann Geltung haben, wenn die Kropfbildung, das heißt die Epithelwucherung schon bei jungen Tieren einsetzt, während eine Neubildung von Schläuchen aus fertigen Bläschen bei Kropfbildung nach dem Abschluß des normalen Epithelwachstums angenommen werden darf. Bläschen, welche nach einer Seite hin einen langen schlauchförmigen Fortsatz besitzen, würden den letzteren Prozeß verständlich machen. Wir haben solche flaschenförmige Epithelformationen hie und da gesehen, doch ist es natürlich nicht möglich zu sagen, ob der bläschenförmige oder der schlauchförmige Teil zuerst entstanden ist.

Aehnlich wie die Schläuche sind auch die Papillen zu bewerten, die in den vergrößerten Schilddrüsen fast konstant anzutreffen sind. Auch sie sind ein Zeichen der Epithelwucherung. Sie finden sich hauptsächlich in den größeren Bläschen und sind deshalb am Rande der Schilddrüsenlappen meistens häufiger als

im Zentrum. Wir haben sie im Gegensatz zu *Bircher* auch in normalen Schilddrüsen hie und da gesehen, jedoch nie in so großer Zahl wie in den vergrößerten Drüsen.

Daß diese Papillen nicht etwa Ueberreste von durchbrochenen Septen zwischen zwei benachbarten Bläschen sind, geht ohne weiteres aus der Beschaffenheit ihres Epithels hervor. Dieses ist nämlich an der Spitze der Papille fast immer höher als in der übrigen Wand des Bläschens, während bei Konfluenz benachbarter Bläschen ein plattes Epithel zu erwarten wäre. Meistens ist das Epithel, welches die Papillen überzieht, zylindrisch. Die Papillenbildung kann in zweierlei Weise zu Bläschenneubildung überleiten. Erstens können gegenüberliegende Papillen, oder besser gesagt, Falten, welche bei bestimmter Schnittrichtung wie Papillen aussehen, mit einander verschmelzen, so daß eine Aufteilung des alten Bläschens in zwei neue eintritt. Wichtiger scheint uns jedoch die Epithelwucherung zu sein, die sich innerhalb der Papillen selbst vollzieht, indem unter dem oberflächlichen Zylinderepithel kleine Epithelien auftreten, die sich allmählich zu einem Bläschen ordnen. Da die Papillen oft nur wenig ins Lumen vorspringen und mehr flache Polster darstellen, so ergeben sich weitgehende Analogien mit den Bildern, die *Sanderson* in den menschlichen Schilddrüsen zur Zeit der Pubertät gesehen und beschrieben hat. Die Epithelwucherung führt also zu Neubildung von Bläschen nach außen vom ursprünglichen Epithel. Es handelt sich hier prinzipiell um die gleiche Erscheinung wie bei der Bildung von Bläschen an der Außenseite von Schläuchen.

Noch konstanter als das Vorhandensein von Schläuchen und Papillen ist endlich in den vergrößerten Drüsen die geringe Größe der Bläschen. Wenn dieselbe auch nicht so direkt auf die Epithelwucherung hinweist wie die Schläuche und Papillen, so ist sie doch in ihrer Bedeutung sehr hoch anzuschlagen. Daß der kleinfollikuläre Typus der Ausdruck einer Epithelwucherung ist und speziell für die Anfangsstadien des endemischen Kropfes geradezu pathognomonisch angesehen werden darf, geht aus den Arbeiten von *Isenschmid, Sanderson* und *Clerc* zur Genüge hervor. Die vergleichenden Untersuchungen dieser Autoren haben ergeben, daß auch anscheinend normale menschliche Schilddrüsen in Bern kleinere Bläschen besitzen als die Drüsen in der kropffreien norddeutschen Küstengegend. Daraus folgt, daß in der Raumeinheit

in den Berner Drüsen mehr Epithelien vorhanden sind als in den norddeutschen Drüsen. Dazu kommt noch das durchschnittlich höhere Gewicht der Berner Drüsen gegenüber der norddeutschen Drüsen. Also unzweifelhaft Zeichen einer Epithelwucherung.

Es fragt sich nun, ob das Merkmal der geringen Follikelgröße auch für die Rattenschilddrüsen im Sinne einer Kropfbildung verwertbar ist. Wir möchten in Uebereinstimmung mit *Blauel* und *Reich* diese Frage bejahen. Eine Vergrößerung der Mehrzahl der Bläschen, wie sie *Roussy* in kropfigen Drüsen beschreibt, haben wir nie gesehen. Wenn auch bei den Berliner Normalratten individuelle Verschiedenheiten in der Größe der Bläschen vorkommen, so sind doch bei den Ratten der schweizerischen Versuchsstationen die Schilddrüsenbläschen durchschnittlich so viel kleiner als bei den Berliner Ratten, daß dies nicht auf individueller Variation beruhen kann. Wir haben zwar oben schon angeführt, daß die Art der Ernährung einen gewissen Einfluß auf das Epithelwachstum hat, indem z. B. Fleischnahrung zu einer leichten Verkleinerung der Bläschen und zur Bildung solider Zellhaufen führen kann (siehe die mit und ohne Fleisch ernährten Ratten in Bern, welche mit Berner Leitungswasser oder mit Bolliger Wasser getränkt wurden). Bei der großen Mehrzahl der Versuche fallen jedoch solche spezielle Einwirkungen außer Betracht, da die Nahrung sonst überall, abgesehen von den mit Milch getränkten Kontrolltieren, rein vegetabilisch war und diese Art der Ernährung auf allen Stationen einheitlich durchgeführt wurde.

Wir finden nun den kleinfollikulären Bau bei allen Gruppen, in denen eine Zunahme des Schilddrüsenvolumens erzielt wurde, ganz deutlich ausgesprochen. Einzig die Versuchsreihe von Professor *Kocher* macht hierin eine Ausnahme; doch liegen hier zum Teil andere Zeichen von Epithelwucherung vor. Gerade aus dem konstanten Zusammentreffen von Schilddrüsenvergrößerung und kleinfollikulärem Bau in fast allen Versuchsstationen dürfen wir schließen, daß eine echte Kropfbildung vorliegt, welche mit der menschlichen Struma die weitgehendsten Analogien zeigt.

Wenn bei einigen vergrößerten Schilddrüsen die Größe der Bläschen nur wenig unter der Norm oder sogar normal ist (wie bei einzelnen Drüsen der Gruppen von Kazis, St. Immer und Bern), so spricht dies nicht gegen die Bedeutung des klein-

follikulären Baus bei der großen Mehrzahl der Drüsen. Denn es ist nicht ausgeschlossen, daß die Schilddrüse nach Abschluß des Wachstums durch Erweiterung der Bläschen wieder zum normalen histologischen Typus zurückkehrt, wie dies namentlich *Marine* und *Lenhart* für den Kropf der Salmoniden gezeigt haben und wie dies auch bei der menschlichen Schilddrüse möglich ist.

Mit dem kleinfollikulären Bau sind nun häufig andere Zeichen der Epithelwucherung verbunden. Zunächst die schon erwähnten Schläuche und Bläschen. Ferner lassen zahlreiche Bilder auf Epithelsprossung in der Wand der Bläschen selbst schließen. Kleine solide Epithelhäufchen sitzen dem Bläschenepithel außen knospenartig auf, und von ihnen lassen sich alle Uebergänge verfolgen bis zu kleinen Bläschen mit eben sichtbarem Lumen, welche mit ihrem Epithel noch das Epithel des benachbarten Bläschens berühren, ohne daß schon eine völlige Trennung durch einwachsendes Stroma stattgefunden hat. Alles spricht somit für eine aktive Abschnürung des Epithels, wie wir sie schon bei den Schläuchen und Papillen besprochen haben. Wir sind mit *Isenschmid* der Ansicht, daß die soliden Epithelhäufchen, die in der Rattenstruma ähnlich wie beim Wachstum der menschlichen Schilddrüse nicht selten auftreten, im wesentlichen der Sprossung des Bläschenepithels ihre Entstehung verdanken und nicht auf solide Epithelkeime aus der embryonalen Periode zurückzuführen sind.

Rufen wir uns nun in Erinnerung, daß die Ratten mit vergrößerten Schilddrüsen ursprünglich aus Berlin importiert waren und demnach normale Schilddrüsen besaßen, so setzen die von uns konstatierten Merkmale eine bedeutende Umwälzung im histologischen Bau der Schilddrüse voraus. Wir können uns den Uebergang des großfollikulären in den kleinfollikulären Typus so vorstellen, daß die großen Bläschen zum Teil durch Verwachsen von Falten in kleine abgeteilt werden. Noch besser begründet erscheint uns jedoch die Anschauung, daß hauptsächlich die größeren Bläschen zunächst durch Papillen und Falten eingeengt und zum Teil in schmale verzweigte Schläuche umgewandelt werden und dann eine Epithelsprossung nach außen stattfindet, in der Weise, wie wir es oben für die Schläuche, Papillen und Bläschen beschrieben haben. Die fortwährende Epithelwucherung führt nun aber, wahrscheinlich infolge der starken Gewebs-

spannung, nicht zu einer flächenhaften Ausbreitung des Epithels und damit zur Bildung von großen Bläschen. Vielmehr kommt es zur fortwährenden Neubildung von kleinen Bläschen, bis schließlich der Reiz, welcher das abnorm rasche Epithelwachstum auslöst, aufhört und damit unter allmählicher Ausgleichung der Gewebsspannung auch die Umkehr zum normalen Typus möglich wird. Daß die Gewebsspannung bei der Bildung der kleinen Bläschen wesentlich mitwirkt, scheint uns daraus hervorzugehen, daß schon normalerweise die Bläschen im Zentrum der Schilddrüsenlappen kleiner sind als an der Peripherie, wo die Spannung jedenfalls geringer ist. Wenn *Sasaki* meint, die Epithelwucherung beginne im Zentrum, so können wir ihm nicht beipflichten, denn wir haben Zeichen von Epithelwucherung, namentlich Papillenbildung, ebenso häufig auch am Rande der Schilddrüse gesehen.

Wir kommen somit zu dem Schluß, daß der Vergrößerung der Schilddrüsen in allen Gruppen eine Epithelwucherung zu Grunde liegt und somit auch die Forderungen erfüllt sind, um in Analogie mit der menschlichen Struma eine echte Kropfbildung bei den Ratten anzunehmen.

Welcher Art ist nun die Kropfbildung? Wie die meisten andern Autoren haben auch wir fast immer eine diffuse Epithelwucherung, eine Struma diffusa parenchymatosa beobachtet. Gut abgegrenzte Knötchen, d. h. echte Adenome, haben wir nur ausnahmsweise gesehen, so dreimal in der Gruppe von St. Immer und einmal in der Gruppe von Bern (Serie von Prof. Kocher). Nicht viel häufiger sind uns die Vorstufen solcher Knötchen, d. h. circumscripte, aber ganz unscharf begrenzte Epithelwucherungen analog den *Hitzig-Michaud*'schen Bildern begegnet. *Bircher* dagegen scheint Adenome öfters gesehen zu haben und ihnen eine besondere Bedeutung beizumessen, während *Blauel* und *Reich, Sasaki, Mac Carrison, Hirschfeld* und *Klinger* die diffuse Wucherung in den Vordergrund stellen. Für die menschliche Schilddrüse haben *Klöppel* und *Wegelin* bereits die Anschauung vertreten, daß die diffuse Epithelwucherung das Hauptmerkmal der endemischen Struma darstelle.

In Uebereinstimmung mit *Bircher, Blauel* und *Reich, Mac Carrison* und im Gegensatz zu *Wilms* haben wir Adenomanlagen in normalen Schilddrüsen nie gesehen. In diesem Punkt scheint

sich die Rattenschilddrüse überhaupt anders zu verhalten als die menschliche Schilddrüse, welche nach *Klöppel* und *Wegelin* sehr zu Adenombildung neigt. In der menschlichen Schilddrüse begünstigt das diffuse Epithelwachstum, welches in den Kropfgegenden einsetzt, die Entstehung und das Wachstum der Adenomanlagen in hohem Grade, so daß die Struma nodosa in Kropfländern bei Erwachsenen weitaus die häufigste Form des Kropfes darstellt. Anders bei der Rattenschilddrüse. Hier kommt es trotz der starken diffusen Epithelwucherung nur selten zur Adenombildung. Zwar zeichnen sich einzelne Schläuche und Bläschen durch ein besonders starkes Wachstum aus, was aus der dichten Lagerung ihrer Kerne hervorgeht, aber auch diese mehr circumscripten Epithelwucherungen führen nur ausnahmsweise zur Entwicklung eines Adenoms, das heißt eines gut abgegrenzten, expansiv wachsenden Tumors. Worauf dies beruht, haben wir oben ausführlich begründet, das wesentliche Moment scheint uns der fast völlige Mangel eines interlobulären Stromas zu sein. Uebrigens scheint auch in *Birchers* Material, nach den Abbildungen zu schließen, eine ganz scharfe Abgrenzung und bindegewebige Abkapselung der Knötchen nicht vorhanden gewesen zu sein. Wir möchten aber *Bircher* darin beistimmen, daß die Adenomanlagen und Adenome, welche auf dem Boden der kleinfollikulären Umwandlung entstehen, jedenfalls mit der diffusen Kropfentwicklung einen innigen genetischen Konnex bebesitzen. Dies um so mehr, als ja in der normalen Rattenschilddrüse Adenomanlagen nicht oder nur äußerst selten vorkommen.

Uebrigens haben wir namentlich bei der Gruppe von St. Immer den Eindruck erhalten, daß das Auftreten der Adenomanlagen manchmal sich an die Degeneration des übrigen Parenchyms anschließt und deshalb sehr wohl regenerativen Charakter besitzen kann. Wir könnten sie dann den Epithelwucherungen an die Seite stellen, welche in der cirrhotischen Leber und Niere und in der atrophischen Prostata einsetzen und hie und da auch zur Bildung von gut abgegrenzten Adenomknoten führen.

Was den Bau der Adenome selbst betrifft, so variert er ebenso sehr wie bei der menschlichen Struma nodosa. Es sind uns sowohl Colloidstrumen mit großen Bläschen, als auch fast rein parenchymatöse Formen mit ganz kleinen leeren Bläschen, engen Schläuchen und soliden Zellsträngen begegnet und auch die hyaline

Degeneration des Stromas fehlte in zwei Fällen nicht. Daß diese knotenförmigen Epithelwucherungen Adenome, das heißt echte Geschwülste sind, verraten sie durch das selbständige Verhalten ihres Epithels und ihres Colloids gegenüber dem benachbarten Schilddrüsengewebe. Um Wiederholungen zu vermeiden, verweisen wir auf die ausführlichen Schilderungen auf Seite 74 u. f.

Aehnlich wie *Blauel* und *Reich, Hirschfeld* und *Klinger, Mac Carrison,* haben nun auch wir die Zeichen der Epithelwucherung nicht nur in vergrößerten Schilddrüsen wahrgenommen. Sowohl in Gruppen, welche zum Teil vergrößerte Schilddrüsen aufweisen, als auch in Gruppen, die makroskopisch rein negative Resultate geliefert haben, finden wir mikroskopisch eine Epithelwucherung auch in manchen nicht vergrößerten Drüsen. Wir verweisen hier besonders auf die Berner und Lauterbrunner Gruppe. Namentlich begegnen wir häufig dem kleinfollikulären Bau, ferner sind da und dort auch Papillen und Schläuche anzutreffen. Dies beweist, daß die Epithelwucherung einen Umbau des Schilddrüsengewebes bewirken kann, bevor es zur Schilddrüsenvergrößerung kommt. Wir haben hier offenbar die allerersten Anfänge der Kropfbildung vor uns, von welchem dann kontinuierliche Uebergänge zu den vollausgebildeten Kröpfen hinüberleiten.

Gewisse Besonderheiten im Bau der Epithelien und ihrer Kerne verdienen noch eine spezielle Erwähnung. Höchst eigentümlich ist z. B. der Protoplasmareichtum der Epithelien in der Gruppe von Kazis. Dieses Merkmal, das wir sonst in keiner andern Gruppe beobachtet haben, verleiht den Schilddrüsen der Kaziser Gruppe einen ganz besonderen Charakter. In der menschlichen Schilddrüse ist uns nichts völlig analoges bekannt, wenn auch in Bern manche kindliche Schilddrüsen verhältnismäßig große Epithelien besitzen.

Was die Epithelkerne anlangt, so zeigen dieselben außer den später zu besprechenden degenerativen Erscheinungen auch noch andere Eigentümlichkeiten. In denjenigen Drüsen, welche Zeichen von Epithelwucherung darbieten, sind sie oft etwas unregelmäßig gelagert, stellenweise stärker angehäuft oder in ungleicher Höhe, was offenbar mit der stärkern Epithelproliferation an solchen Stellen zusammenhängt. Ferner ist die Größe der Kerne auch recht ungleich. Häufig haben wir abnorm große Kerne gesehen, die den doppelten Durchmesser der normalen erreichten.

Diese Kerne zeichnen sich nicht durch besondern Chromatinreichtum aus, meistens sind sie etwas blasser gefärbt als in der Norm, aber in ihrer Struktur gut erhalten. Es liegt nahe, sie in Parallele zu setzen mit den großen Kernen der kropfig entarteten menschlichen Schilddrüse, wie sie zuerst von *Isenschmid* beschrieben worden sind. *Isenschmid* legt besonderes Gewicht auf den großen Chromatingehalt dieser Kerne, doch haben wir in kropfigen Drüsen von Kindern auch helle, bläschenförmige Kerne von besonderer Größe gesehen. Da nun solche große Kerne sowohl in senil atrophischen Drüsen *(Clerc)* und in atrophischen Schilddrüsen von Kretinen *(de Coulon, Getzowa, Bircher)*, als auch in kleinsten lebhaft wuchernden Adenomknötchen vorkommen, so ist es schwer, ihr Auftreten einheitlich zu deuten. Immerhin glauben wir, daß sie eine Störung in den normalen Lebensfunktionen der Zelle anzeigen. In der normalen Schilddrüse, der die großen Kerne fehlen, wächst offenbar die Epithelzelle nicht über ein gewisses Maß hinaus. Ist dieses erreicht, so tritt eine Kernteilung ein. Bleibt aber die Kernteilung aus, so entsteht ein abnorm großer Kern. Somit würde die abnorme Größe des Kerns eher eine Herabsetzung der Vitalität der Zelle bedeuten, wobei die Relation zwischen Kerngröße und Protoplasma eine Verschiebung erleidet. Daß die großen Kerne auch in lebhaft wuchernden Geweben auftreten, steht mit dieser Anschauung nicht im Widerspruch, sehen wir doch, daß gerade in Carcinomen die abnorm großen Kerne sehr oft Zeichen von Degeneration (Chromatinverklumpung, Chromatolyse) aufweisen.

Aehnlich stellen wir uns auch die Entstehung der epithelialen Riesenzellen vor, die wir in vergrößerten und nicht vergrößerten Rattenschilddrüsen nicht selten gesehen haben. Sie sind oft eine Begleiterscheinung der Epithelwucherung, kommen aber auch ohne jene vor, so z. B. in den stark degenerierten Drüsen der *Kocher*'schen Gruppe. Wir sind der Ansicht, daß die Mehrkernigkeit dieser Zellen auf einer Zellschädigung beruht, welche zwar eine Kernteilung noch zuläßt, aber die entsprechende Teilung des Zelleibes verhindert. Eine Entstehung der Riesenzellen durch Konfluenz mehrerer Epithelien erscheint uns unwahrscheinlich, weil die Protoplasmamasse der Riesenzellen im Verhältnis zur Kernzahl zu gering ist. Auch die geringe Größe der chromatinreichen Kerne spricht nicht für Konfluenz. In der Ratten-

schilddrüse sind bis jetzt epitheliale Riesenzellen noch nicht beschrieben worden, während sie in der menschlichen Schilddrüse von *de Quervain* und *Wilke* gesehen worden sind. Da diese Autoren die Riesenzellen am Rande von eingekerbten Colloidschollen fanden, haben sie sie wohl mit Recht als Fremdkörperriesenzellen gedeutet. Für die Rattenschilddrüse scheint jedoch diese Auffassung nicht anwendbar zu sein, denn wir haben die Riesenzellen sehr oft in Bläschen gesehen, die gar kein Colloid mehr enthielten. Auch waren sie meistens in den Verband der einkernigen Bläschenepithelien fest eingefügt. Somit dürfte die oben ausgesprochene Anschauung, daß die Riesenzellen ein Degenerationsprodukt seien, am meisten Wahrscheinlichkeit beanspruchen. Dafür würde auch der Umstand sprechen, daß in der Struma congenita des Menschen bei starker Desquamation und Degeneration der Epithelien ganz analoge Riesenzellen vorkommen, ebenfalls ohne jede Beziehung zur Colloidresorption.

Damit kommen wir auf die ausgesprochen degenerativen Erscheinungen zu sprechen, welche uns in einem Teil der Drüsen entgegentreten. Bei unserm Material ist zwar gerade in dieser Hinsicht eine gewisse Vorsicht am Platz, denn bei einer Anzahl von spontan verendeten Ratten sind die degenerativen Veränderungen sicher durch cadaveröse Zersetzung verursacht. Wir haben ja durch früher geschilderte Versuche gezeigt, daß die Rattenschilddrüse gegenüber cadaverösen Einflüssen sehr empfindlich ist und schon 20 Stunden nach dem Tode erhebliche Zeichen der Degeneration aufweist. Uebrigens zeigt der Zustand des Trachealepithels cadaveröse Zersetzungen schon frühzeitig an und da wir nun Desquamationen des Trachealepithels öfters gesehen haben, so können wir auch hieraus schließen, daß ein Teil unserer Schilddrüsen nicht lebenswarm fixiert wurde.

In zweiter Linie ist zu berücksichtigen, daß auch bei rasch nach dem Tode vorgenommener Fixation eine Degeneration der Schilddrüsen durch Krankheiten der Ratten, insbesondere akute, infektiöse Prozesse, hervorgerufen sein kann. Namentlich gilt dies von den spontan gestorbenen Tieren. Wir haben leider die Sektionen der Ratten nicht selber machen können und wissen deshalb nicht, wie oft bei den Ratten akute Infektionskrankheiten vorkommen. Bei den spontan verendeten Tieren ist mehrmals

Pneumonie als Todesursache angegeben. Ferner haben wir bei den histologischen Untersuchungen hie und da entzündliche Infiltrate in der Schleimhaut des Larynx und der Trachea gefunden, hie und da auch Leukocyten im Lumen der Trachea. Diese Befunde waren öfters mit Degenerationen der Schilddrüse kombiniert und so ist es also höchst wahrscheinlich, daß, wie beim Menschen, so auch bei der Ratte, toxisch bewirkte Veränderungen der Schilddrüse infolge von akuten Infektionskrankheiten entstehen.

Nun sind aber doch bei vielen Schilddrüsen, welche Degeneration aufweisen, cadaveröse Veränderungen auszuschließen, weil das Trachealepithel ausgezeichnet konserviert erscheint und der Charakter der degenerativen Veränderungen an und für sich auf intravitale Prozesse hindeutet. Es sind dies Schilddrüsen, welche nach der Tötung der Tiere sofort fixiert wurden. Es wäre wohl etwas gekünstelt, wenn man nun gerade für diese Tiere stets das Vorhandensein einer akuten Infektionskrankheit annehmen wollte. Vielmehr sind wir der Ansicht, daß die Degenerationen in mehr chronischer Art sich entwickeln können und auch in einem gewissen Zusammenhang mit der Kropfentwicklung stehen.

Aehnlich wie *Blauel* und *Reich* und zum Teil auch *Bircher* haben wir die degenerativen Veränderungen hauptsächlich in bestimmten Versuchsgruppen angetroffen, nämlich in besonderer Stärke und Häufigkeit bei den Berner Ratten von Professor Kocher und dann auch bei den Ratten, welche in Bern mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkt wurden. Bei den übrigen Gruppen spielen sie keine große Rolle und treten neben der Epithelwucherung in den Hintergrund. Auch fehlen sie in manchen Drüsen fast ganz. Zu den degenerativen Veränderungen haben wir in erster Linie die Desquamation der Epithelien gezählt. Sie ist an vielen Stellen außerordentlich stark, so daß die Lumina der Bläschen mit Epithelzellen ganz ausgefüllt sind. Daß die Desquamation intra vitam erfolgt ist, ergibt sich einerseits aus dem Erhaltensein des epithelialen Wandbelages und andererseits aus den Kern- und Protoplasmaveränderungen, welche die desquamierten Zellen gegenüber den normalen, in situ gebliebenen Zellen aufweisen.

In zweiter Linie äußert sich die Degeneration aber auch an den normal gelagerten Epithelien. Wir treffen hier die mannigfaltigsten Abstufungen des Kernuntergangs (Pyknose, Wandhyper-

chromatose, Karyorrhexis, völligen Kernschwund), sowie auch Veränderungen des Protoplasmas (Vacuolisierung, Quellung, Auffaserung am Rand). In den meisten Fällen sind diese Veränderungen nicht gleichmäßig verbreitet, auch sind innerhalb eines Bläschens sehr oft degenerierte Kerne neben normalen zu finden. Ferner ist meistens auch noch Desquamation vorhanden. Der Colloidgehalt solcher Drüsen ist sehr gering, meistens sind nur kleine bläulich gefärbte Colloidschollen in geringer Zahl vorhanden. Es muß also das Colloid größtenteils aus den Bläschen resorbiert worden sein.

Das Stroma zeichnet sich bei den degenerierten Drüsen häufig durch starke Hyperaemie der Kapillaren und Venen, sowie durch das Auftreten von Mastzellen aus. Man könnte versucht sein, zwischen der Hyperaemie und der Degeneration einen genetischen Zusammenhang anzunehmen; hat doch *Lüthi* gezeigt, daß Stauungshyperaemie eine beträchtliche Epitheldesquamation zur Folge hat und sehen wir doch auch in den stark hyperaemischen Basedowschilddrüsen oft sehr starke Desquamation. Doch ist es uns wahrscheinlicher, daß Epitheldegeneration, Colloidschwund und Hyperaemie nur Teilerscheinungen eines und desselben Prozesses in der Schilddrüse sind.

In ihrer Gesamtheit zeigen die degenerativen Veränderungen der Rattenschilddrüse unzweifelhaft eine große Aehnlichkeit mit den von *de Quervain* beschriebenen Veränderungen, welche die menschliche und tierische Schilddrüse bei Infektionen und Intoxikationen erleidet. Auf diese Aehnlichkeit hat schon *Bircher* hingewiesen. Manche Bilder, namentlich solche mit starker Kernpyknose, erinnern auch an gewisse Basedowstrumen. Sind wir nun berechtigt, die degenerativen Veränderungen auch mit der Kropfentwicklung in Verbindung zu bringen?

Bircher und *Sasaki* sprechen sich in dieser Frage in durchaus bejahendem Sinne aus; sie sind beide der Meinung, daß die Kropfnoxe die Degeneration der Schilddrüse bewirkt. Nach *Bircher* sollen die Degenerationen umso stärker sein, je konzentrierter das im Wasser enthaltene Kropftoxin zur Wirkung gelangt und *Sasaki* meint, daß das Schilddrüsengewebe zuerst eine diffuse Hyperplasie erleidet, welche später in Degeneration übergeht. *Blauel* und *Reich* hingegen sprechen sich über die Beziehungen der Degeneration zur Strumaentwicklung nicht bestimmt aus.

Nach unseren eigenen Erfahrungen glauben wir doch auch, daß zwischen Degeneration und Kropfbildung ein gewisser Zusammenhang besteht. Bei der menschlichen Schilddrüse ist diese Annahme hauptsächlich durch die Resultate *Isenschmids* und *Hesselbergs* gestützt, nach welchen bei gleichen Todesursachen in Bern die Epitheldesquamation häufiger ist als in der norddeutschen Küstengegend. Aehnliche Verhältnisse sind nun auch bei der Rattenschilddrüse vorhanden. Denn wenn auch nach *Blauel* und *Reich* Desquamation bei Berliner Ratten vorkommen kann, so ist dieselbe doch auf alle Fälle ungleich seltener als bei den Ratten einzelner schweizerischer Versuchsstationen. Ferner finden wir bei den Ratten der Kropfgegenden sehr häufig Degeneration und Epithelwucherung in derselben Versuchsgruppe, entweder bei verschiedenen Tieren oder sogar in derselben Schilddrüse neben einander, was auch *Sasaki* erwähnt. Freilich haben wir auch Versuchsgruppen, bei denen die Degeneration im Verhältnis zur Epithelwucherung äußerst gering ist, so z. B. bei der Gruppe von Kazis, in der nur ein Tier unter 16 eine stärkere Degeneration aufweist.

Die häufige Kombination von Degeneration und Epithelwucherung läßt nun vermuten, daß für beide Erscheinungen vielleicht eine gemeinsame Aetiologie vorliegt. Der eine von uns (W.) hat sich früher dahin ausgesprochen, daß die Schilddrüse durch das Kropfgift zunächst eine Schädigung erleidet, an die sich eine reparatorische Epithelwucherung anschließt. Diese Epithelwucherung, welche über das Ziel hinausschießt, würde dann zur Kropfbildung führen. Wie wir gesehen haben, nimmt *Sasaki* gerade den umgekehrten Entwicklungsgang an; nach ihm ist die Epithelwucherung das primäre und die Degeneration erfolgt erst sekundär. Wir glauben heute, daß beides möglich ist. Auschlaggebend wird die Intensität sein, mit welcher das Kropfgift auf die Schilddrüse wirkt. Sehen wir doch, daß zahlreiche Reize (z. B. Röntgen- und Radiumstrahlen) in geringen Dosen eine Zellwucherung, in großen Dosen dagegen eine Zellschädigung bewirken. Wirkt das Kropfgift von Anfang an in geringen Dosen ein, so wird eine langsam fortschreitende Epithelwucherung einsetzen, neben der die degenerativen Veränderungen ganz zurücktreten. Ist hingegen die Menge des Giftes größer, so kann sich frühzeitig eine starke Degeneration ausbilden und es wird dann von dem Grade der

Schädigung abhängen, ob noch eine reparative Epithelwucherung möglich ist. Natürlich kann nun auch eine Drüse, die anfänglich durch Epithelwucherung in einen echten Kropf umgewandelt wurde, schließlich in Degeneration übergehen, wenn die Wirkung des Kropfgiftes sich gegen das Ende der Versuchsperiode bedeutend verstärkt. Auf diese Weise ließen sich die Befunde *Sasakis* erklären.

Daß die Degeneration in vielen Fällen der Wucherung vorangeht, scheint uns namentlich aus den Befunden bei der Gruppe von St. Immer hervorzugehen. Hier sind oft Partien mit degenerierten Drüsenbläschen zwischen Partien mit gut erhaltenem Epithel eingestreut. Während nun letztere fast durchwegs aus kleinen Bläschen und aus Schläuchen bestehen, zeigen erstere größere Bläschen, wie sie ungefähr der Norm entsprechen. Es kann also kein Zweifel darüber bestehen, daß an den degenerierten Stellen noch altes Parenchym vorhanden ist, das allmählich dem Untergang entgegengeht, während dazwischen eine lebhafte Epithelwucherung stattfindet, die zu einem völligen Umbau des Drüsenparenchyms führt. Der Prozeß, der sich hier abspielt, wäre ungefähr zu vergleichen mit der knotigen Hyperplasie der Leber, wie sie sich nach partiellem Untergang des Leberparenchyms entwickelt. Ob dann die Epithelwucherung rein reparatorischen Charakter hat oder unter dem Einfluß einer Anpassung der Epithelien an das Kropfgift zustande kommt, ist natürlich nicht zu entscheiden, so lange die Kropfnoxe uns noch völlig unbekannt ist.

Noch eine kurze Bemerkung wegen der Kerndegenerationen. *Bircher* und *Sasaki* identifizieren dieselben ohne weiteres mit den Kerndegenerationen, welche *de Coulon* und *Getzowa* bei Kretinen gefunden haben. Nach unserer Ansicht ist jedoch das Bild der Kerndegenerationen in der Rattenschilddrüse nicht so mannigfaltig wie in der Kretinenschilddrüse, denn wir haben namentlich die sehr großen, hellen Kerne mit gerunzelter Membran in der Rattenschilddrüse nur sehr selten gesehen. Aber noch in einem andern Punkt ist die degenerierte Rattenschilddrüse von der Kretinenschilddrüse wesentlich verschieden, denn es fehlt in letzterer die Desquamation und ihr Stroma ist bedeutend vermehrt.

Vom Colloid ist zu sagen, daß es in den von uns untersuchten Drüsen meistens eine Verminderung erfahren hat. Nur

in der Gruppe der Berner Ratten, sowie in der Gruppe von Scherli und bei den mit Jodkali behandelten Lauterbrunner Ratten finden wir oft reichliches Colloid. Diese colloidreichen Drüsen zeigten keine Vergrößerung. Im ganzen machten wir die Beobachtung, daß Drüsen mit stärkerer Epithelwucherung oder mit starker Degeneration nur wenig Colloid enthalten, so daß in ihnen sowohl der absolute als der relative Colloidgehalt vermindert ist. Nur selten (z. B. in der Gruppe von Aarau) haben wir in vergrößerten Drüsen den kleinfollikulären Typus mit guter Colloidfüllung der Bläschen angetroffen. Hier wäre also der absolute Colloidgehalt normal oder nur wenig nach oben oder unten schwankend, der relative hingegen vermindert.

Was die Beschaffenheit des Colloids anlangt, so ist das wenig glänzende, mit Eosin blaßrot gefärbte Colloid bei der Mehrzahl der Drüsen spärlich vertreten und in manchen fehlt es sogar ganz. Wir können also sagen, daß das dünnflüssige, leicht resorbierbare Sekret, das in der normalen Drüse ausschließlich vorkommt, zu einem großen Teil geschwunden ist. Dafür begegnen wir häufig kleinen, rundlichen oder ovalen Schollen, die scharf konturiert und manchmal konzentrisch geschichtet sind. Sie zeichnen sich ferner durch ihren starken Glanz und durch ihre Affinität zu Haematoxylin aus, sind also basophil. Einzelne färben sich freilich nicht blau, sondern mehr grünlich oder sie nehmen gar keinen Farbstoff an. Es gelang uns nun, mit der Silbermethode nach *von Kossa* nachzuweisen, daß die meisten blauen Colloidschollen Kalk enthalten. Es ist demnach die Beimischung von Kalk für die Blaufärbung dieser Colloidschollen verantwortlich zu machen. Bei der menschlichen Schilddrüse haben wir hie und da ähnliche, wenn auch nicht so scharf ausgesprochene Kalkreaktionen am blauen Colloid erhalten, wir möchten aber nicht behaupten, daß die Basophilie des eingedickten Colloids stets auf Kalkgehalt beruhe.

Diese blauen Colloidschollen, die wir in den normalen Rattenschilddrüsen nie gesehen haben, entstehen offenbar durch Eindickung von dünnflüssigem Colloid, worauf dann Kalkablagerung erfolgt. Offenbar sistiert mit dem Einsetzen der Degeneration oder der Epithelwucherung die normale Sekretion des Colloids, das alte, in den Bläschen aufgestapelte Colloid wird nun zum Teil resorbiert und zum Teil durch Wasserverlust und

Kalkaufnahme in die blauen Schollen umgewandelt. Erst wenn die Epithelwucherung wieder etwas nachläßt, kommt es in den neugebildeten Bläschen wieder zur Colloidablagerung und so kann man denn hie und da um eine oder mehrere zentral gelegene blaue Schollen einen Hof von rotem Colloid sehen. Dieselbe Beobachtung haben *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner* bei in Rückbildung begriffenen Rattenkröpfen gemacht.

Auf die reichliche Colloidspeicherung bei den mit Jodkali behandelten Ratten haben wir oben schon aufmerksam gemacht und dabei auch die Literatur besprochen. Hier sei nur noch erwähnt, daß das Colloid in diesen Drüsen nicht bloß reichlich, sondern auch ziemlich konzentriert ist, da es sich mit Eosin sehr lebhaft färbt und starken Glanz aufweist. Hingegen ist es fast völlig frei von basophilen Schollen.

Unsere Befunde bezüglich des Colloids stimmen mit denen von *Bircher, Blauel* und *Reich, Roussy, Sasaki, Hirschfeld* und *Klinger, Mac Carrison, Landsteiner, Schlagenhaufer* und *Wagner von Jauregg* überein. Alle diese Autoren fanden in degenerierten Schilddrüsen eine starke Verminderung des Colloids und in den durch Epithelwucherung ausgezeichneten Drüsen wenigstens eine relative Verminderung. Wenn *Bircher* in seiner neueren Arbeit noch eine Struma colloides beschreibt, so scheint sich dies auf einen Adenomknoten zu beziehen. Für die Annahme *Breitners,* daß die Kropfbildung bei Ratten auf einer Vermehrung des Colloids beruhe, haben wir in unserem Material gar keine Anhaltspunkte gewonnen. Wenn in einzelnen vergrößerten Drüsen vielleicht eine absolute Zunahme des Colloids vorhanden war, was sich sehr schwer abschätzen läßt, so war doch stets der relative Colloidgehalt vermindert. Demnach ist sicher nicht eine primäre Colloidspeicherung anzunehmen.

Das Stroma der vergrößerten Schilddrüsen zeigt, abgesehen von der schon erwähnten Hyperaemie, nur selten Abweichungen von der Norm. Nur bei zwei Drüsen von der Gruppe von St. Immer haben wir im gewucherten Schilddrüsengewebe stellenweise eine Zunahme und hyaline Umwandlung des Stromas angetroffen und zwar nicht nur innerhalb von Knoten. Da sich die hyaline Substanz nach *van Gieson* rot färbt, so handelt es sich also um ein Hyalin, das in die Gruppe des Collagens gehört, also sogenanntes konjunktivales Hyalin ist. Daß sich das

Hyalin der Knoten zum Teil anders verhält, wurde schon oben angeführt (Seite 76). Eine Verbreiterung des Stromas in der kropfigen Rattenschilddrüse wird auch von *Mac Carrison, Hirschfeld* und *Klinger* und *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *Wagner von Jauregg* erwähnt. Doch scheint sie nach unsern Erfahrungen sich erst dann auszubilden, wenn ein völliger Umbau in der epithelialen Struktur des Organs stattfindet, wobei wohl altes Drüsengewebe zu Grunde geht. Eine Verdickung der äußeren bindegewebigen Kapsel der Drüse, wie sie von *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner* beschrieben ist, haben wir nur ausnahmsweise angedeutet gesehen.

Hingegen sind uns recht häufig die auch von *Mac Carrison* erwähnten Mastzellen begegnet, welche oft in größerer Zahl im Stroma verstreut liegen und rundliche oder längliche Form besitzen. Ihre Granula sind manchmal sehr groß, sodaß sie an Kokken erinnern, doch läßt die ausschließliche Lokalisation innerhalb des Zelleibes diese Deutung nicht zu. Mit Haemalaun färben sie sich tief blau. Mit was das Auftreten der Mastzellen zusammenhängt, ist nicht ganz klar. Da sie jedoch hauptsächlich in Drüsen mit starken Degenerationserscheinungen angetroffen werden, so ist es wohl möglich, daß sie durch Zerfallsprodukte der Epithelien angelockt werden. In der normalen Rattenschilddrüse kommen sie nicht vor, sie müssen also auf dem Blutwege in die veränderten Drüsen gelangen. Doch ist es uns nicht gelungen, sie in den Blutgefäßen selbst nachzuweisen.

Colloid in Lymphspalten ist uns nur selten begegnet, so bei einigen Berner Ratten, welche mit Bolliger Wasser getränkt wurden. Da schon in der normalen Rattenschilddrüse colloidhaltige Lymphspalten nicht deutlich sind, erscheint ihr seltenes Vorkommen nicht weiter verwunderlich.

Wenn wir die Blutgefäße ins Auge fassen, so müssen wir zunächst auf die Hyperaemie zurückkommen. Daß dieselbe bei den Ratten der Kropfstationen ziemlich häufig vorkommt, muß seinen bestimmten Grund haben. Man könnte namentlich an eine Hyperaemie infolge vermehrter Funktion denken. Doch spricht gegen diese Annahme die Tatsache, daß die Hyperaemie in den degenerierten Schilddrüsen weitaus am stärksten ist und hier manchmal das Bild einer Struma teleangiectatica hervorruft. Bei diesen Drüsen erscheint eine vermehrte Funktion von vorneherein

ausgeschlossen und so bleibt uns nur die Annahme übrig, daß sich in der Schilddrüse ein Wucherungs- oder Degenerationsprozeß abspielt, der mit Hyperaemie einhergeht, wobei es natürlich kaum zu entscheiden ist, ob die Degeneration oder Wucherung primär und die Hyperaemie sekundär ist oder umgekehrt. Wahrscheinlich tritt beides gleichzeitig ein. Auch *Wilms* weist auf die starke Hyperaemie der Rattenkröpfe hin und erwähnt circumskripte, hochgradige Erweiterungen kapillärer Bluträume, welche einem Cavernom nicht unähnlich sein sollen. Mit den Adenomen sollen sie nichts zu tun haben. Im Schilddrüsengewebe sind uns solche cavernomähnliche Bildungen nie begegnet, so daß wir uns über dieselben nicht aussprechen können. Nur einmal haben wir eine cavernöse Erweiterung eines Gefäßes im Zentrum eines Adenoms gesehen (Tafel XIII, Fig. 21).

Interessant, weil bis jetzt noch nicht genauer beschrieben — *Mac Carrison* erwähnt nur, daß die Wandung der Arterien verdickt sei — sind namentlich die Arterienveränderungen, die wir in einigen Rattenkröpfen gefunden haben. Sie sind allerdings verhältnismäßig selten, denn nur 7 Kröpfe (3 von St. Immer, 1 von Naters, 2 von Aarau, 1 von Lauterbrunnen) zeigen diese Veränderungen und auch hier sind sie in zwei Drüsen nur ganz wenig ausgesprochen. Es handelt sich größtenteils um eine Verdickung der Intima, welche mit Neubildung von Zellen und feinen elastischen Fäserchen verknüpft ist. Letztere spalten sich von der Elastica interna ab. In einer sehr stark vergrößerten Drüse von Aarau haben wir auch Kalkherde in der verdickten Intima einer Arterie gesehen und in einem Kropf von St. Immer zeigten die neugebildeten Intimazellen vacuoläre Degeneration, wahrscheinlich infolge von Verfettung. Ohne Zweifel zeigen diese Intimaveränderungen große Aehnlichkeit mit der menschlichen Arteriosklerose (Tafel VIII, Fig. 14, Tafel X, Fig. 18).

Bei einem ziemlich großen Kropf von St. Immer zeigt auch die Media einzelner Arterien eine Verdickung, wobei zwischen den sehr spärlichen glatten Muskelfasern große runde oder ovale Zellen mit hellen Kernen und sehr hellem Protoplasma liegen. Ob es sich hier um degenerierte aufgequollene Muskelfasern handelt, läßt sich nicht sicher entscheiden. Immerhin erinnern diese Mediaveränderungen einigermaßen an die ersten Stadien der Mediaveränderungen, die *Wiesel* bei akuten Infektionskrankheiten bei

jugendlichen Individuen beobachtet hat. Diese bestanden auch in einer Aufquellung der Muskelfasern mit schlechterer Färbbarkeit der Kerne.

Das Auftreten von Arterienveränderungen in Rattenkröpfen stellt nun eine bemerkenswerte Analogie mit der menschlichen Struma dar, denn in letzterer sind arteriosklerotische Veränderungen, wie *Jores, Isenschmid* und *Sanderson* nachgewiesen haben, auch gar nicht selten. Nach *Isenschmid* sind Nekrosen und Verkalkungen der Arterienwand schon in kindlichen Schilddrüsen der Kropfgegenden öfters anzutreffen. Daß die Arterienveränderungen bei den Rattenschilddrüsen nicht einen zufälligen Befund darstellen, sondern wirklich mit der Kropfentwicklung zusammenhängen, beweist ihr Fehlen bei allen nicht kropfigen Ratten, trotzdem sich auch unter diesen alte Tiere befinden mit einem Gewicht von 200 gr und darüber. Ferner sind die Arterienveränderungen gerade in den größten Kröpfen am beträchtlichsten. Leider haben wir die übrigen Arterien dieser Tiere nicht untersuchen können, es bleibt also dahingestellt, ob die Arteriosklerose allgemein oder rein lokal war.

Danach erscheint es wahrscheinlich, daß die Arterien durch die gleiche Noxe, welche die Kropfentwicklung bedingt, auch eine Schädigung erleiden, welche zu einem degenerativen Prozeß führt. Der eine von uns (W.) hat sich schon früher in diesem Sinne ausgesprochen. Seither hat diese Ansicht durch die Untersuchungen von *Faber* noch eine weitere Stütze erhalten. Es dürfte nun feststehen, daß toxische oder infektiös-toxische Momente bei der Entstehung der Arteriosklerose eine erhebliche Rolle spielen, wobei freilich mechanische Momente mitwirken können. Letztere wären vielleicht in der Ueberdehnung der Arterien durch starke arterielle Hyperaemie zu suchen.

Daß bei Kropfratten auch noch ein anderes Organ des Kreislaufs, nämlich das Herz, Veränderungen aufweisen kann, hat *Bircher* betont. Er fand herdförmige Infiltrate im Myocard mit Degeneration der Muskelfasern. Wir haben solche Herde nur zweimal in der Aarauer Gruppe konstatieren können, darunter einmal bei einem nicht kropfigen Tier. Allerdings ist die Zahl der von uns untersuchten Herzen verhältnismäßig gering, so daß wir uns kein Urteil über die Bedeutung der Herzveränderungen erlauben können. Jedenfalls sollten, wie schon betont, auch ältere

Ratten aus kropffreien Gegenden in größerer Zahl auf das Vorhandensein solcher Herde geprüft werden. Daß die Funktionsstörungen der menschlichen Kropfherzen auf solchen Degenerationsherden beruhen sollen, erscheint uns sehr unwahrscheinlich. Zunächst müßte ein Analogon für die bei den Ratten vorkommenden Herde im menschlichen Herzen gefunden werden. Wir haben in menschlichen Herzen nach solchen Veränderungen gesucht, bis jetzt jedoch ohne sicheres Resultat. Bei uns in Bern sind zwar Herzaffektionen (Hypertrophien mit und ohne Dilatation, Myocardschwielen) verhältnismäßig häufig, aber wir wagen doch nicht, sie ohne weiteres auf die endemische Struma zu beziehen. Bei der Genese der Schwielen spielt jedenfalls die oft frühzeitig einsetzende Arteriosklerose der Coronararterien eine große Rolle und daneben kommen die mannigfachsten infektiösen Ursachen in Betracht. Wegen der viel einfacheren Verhältnisse haben wir hauptsächlich Herzen von Kindern untersucht, bei denen ja die endemische Struma schon sehr ausgesprochen ist, aber gerade hier war das Ergebnis negativ. Die beiden Fälle von einfacher Struma, bei denen *Fahr* in neuerer Zeit Myocardschwielen und perivasculäre Infiltrate beschrieben hat, waren mit Coronarsklerose kombiniert und sind deshalb, wie *Fahr* selbst zugibt, nicht einwandfrei.

Auf die histologischen Befunde, die *Fahr* an den Herzen von Basedowkranken erhoben hat, wollen wir hier nicht näher eingehen und nur bemerken, daß *Pettavel* bei seinen unter unserer Leitung ausgeführten Untersuchungen unter 12 Basedowherzen nur zwei Fälle mit Myocardschwielen fand, wovon der eine auch kleine Lymphocyteninfiltrate aufwies.

In den Keimdrüsen und der Hypophyse haben wir bei den wenigen Tieren, von denen uns diese Organe zur Verfügung standen, nicht die geringste Veränderung gefunden. Auch *Toelken* konnte bei Ratten, welche längere Zeit in einer Kropfgegend (Freiburg im Breisgau) lebten und dort mit Wasser aus einem Kropfort des Schwarzwaldes getränkt wurden, an der Hypophyse keine Abweichungen von der Norm konstatieren.

Die Epithelkörperchen, die bei der Ratte auf jeder Seite in der Einzahl vorkommen und teils ganz ausserhalb, teils in einer grubigen Vertiefung am hintern Rand der Schilddrüsenlappen liegen, erwiesen sich in unsern Fällen stets normal und zwar auch

dann, wenn die Schilddrüse hochgradig degeneriert war. Nur bei Tieren mit allen Zeichen vorgeschrittener cadaveröser Zersetzung wurde auch hier Kernpyknose gesehen. Von den Epithelkörperchenveränderungen (Hyperaemie, Haemorrhagien, Fibrosis), die *Mac Carrison* bei kropfigen Ratten und ihren Nachkommen beschrieben hat, haben wir ebenso wenig wie *Hirschfeld* und *Klinger* etwas bemerkt.

Wenn wir nach dieser kurzen Musterung anderer Organe nochmals zur Schilddrüse zurückkehren, so geschieht es nur, um die weitgehende Uebereinstimmung zwischen dem Kropf der Ratte und dem des Menschen zu betonen. Wir stützen uns hier auf unsere reichliche Erfahrung an menschlichen Kröpfen und auf die Resultate, welche die fortlaufenden, vergleichenden Untersuchungen an Schilddrüsen aus kropffreier Gegend (norddeutsche Küste) und kropfverseuchter Gegend (Bern) ergeben haben. Die Uebereinstimmung erstreckt sich, wie aus den früheren Erörterungen hervorgeht, fast in alle Einzelheiten, überall stoßen wir auf Analogien. *Mac Carrison*, der ganz unabhängig von uns die Merkmale des menschlichen und des Rattenkropfes ebenfalls nebeneinander gestellt hat, — er bezieht sich bei der menschlichen Schilddrüse auf die Angaben von *Wegelin* —, ist übrigens zu der ganz gleichen Ansicht wie wir gekommen. Sicher ist, daß die Histogenese des Rattenkropfes sich ganz gleich vollzieht wie die des menschlichen Kropfes, denn hier wie dort entwickelt sich zuerst eine Struma diffusa parenchymatosa, welche erst die Vorbedingung für die Entstehung der knotenförmigen Wucherung, der Struma nodosa schafft. Letztere kommt allerdings nicht mit der gleichen Häufigkeit zur Beobachtung wie beim Menschen, da die Verhältnisse des Stromas in der Rattenschilddrüse einer schärfern Abgrenzung circumskripter Wucherungen nicht günstig sind und andererseits auch in der menschlichen Schilddrüse die Tendenz zu Adenombildung oder knotiger Hyperplasie größer ist, als bei der Ratte, was aus dem Vorkommen kleiner Knoten auch in nicht kropfigen Schilddrüsen erschlossen werden kann. Es sei nur noch kurz angeführt, daß auch der Kropf des Hundes im Beginn eine diffuse parenchymatöse Struma darstellt.

Aetiologie des Rattenkropfes.

Wenn wir uns nun noch kurz über die Aetiologie des Rattenkropfes äußern, so sind wir uns wohl bewußt, daß unser Material in mancher Beziehung zu spärlich ist und deshalb keine sicheren Schlüsse gestattet. Namentlich ist im Hinblick auf die Trinkwassertheorie die Zahl der von uns untersuchten Kontrolltiere, welche Milch oder gekochtes Wasser erhielten, in den meisten Gruppen recht gering, sodaß uns schon deswegen eine gewisse Vorsicht geboten erscheint. Ferner ist die Versuchsanordnung bei dem uns zur Verfügung stehenden Material nicht so mannigfaltig, wie z. B. bei den Versuchen von *Hirschfeld* und *Klinger, Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner*. Immerhin scheinen doch da und dort die Verhältnisse genügend geklärt zu sein, um Stellung nehmen zu können, namentlich unter Berücksichtigung der histologischen Befunde, die uns in mancher Beziehung wohl ein zutreffenderes Urteil gestatten, als die rein makroskopische Betrachtung.

Setzen wir bei der Entstehung des Rattenkropfes ähnliche Verhältnisse voraus, wie sie beim menschlichen Kropf bestehen, so haben wir uns zunächst mit der Frage der Disposition zu befassen, denn es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß gerade beim menschlichen Kropf innere Ursachen, die z. B. im Alter, in den sexuellen Funktionen etc. gelegen sind, neben den hypothetischen äußern mitspielen. Wie steht es damit bei der Ratte?

Zunächst liegt auf der Hand, daß bei der weißen Ratte eine generelle Disposition für die Kropfbildung vorhanden ist, sonst würden nicht so viele Tiere in Kropfgegenden relativ rasch positive Ausschläge geben. Aber schon hier erhebt sich die Frage: Art- oder Rassendisposition? Auf den ersten Blick möchte man sich, namentlich mit Rücksicht auf die fast ausnahmslos negativen Befunde bei wilden Ratten (*Mac Carrison, Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner)* für die zweite Art entscheiden, doch müßte zuerst gezeigt werden, daß wilde, graue Ratten, welche unter den gleichen Umständen längere Zeit gefangen gehalten würden, nicht auch mit Kropf reagieren. Erst dann könnte man von einer Rassendisposition der weißen Ratte sprechen. Daß bei wilden Ratten wenigstens histologisch Bilder vorkommen können,

welche dem kleinfollikulären Typus unserer weißen Ratte entsprechen, geht aus den Untersuchungen *Mac Carrisons* hervor, der bei wilden Ratten der Kropfgegenden in überwiegender Zahl den aktiv-sezernierenden oder hyperplastischen Typus, allerdings ohne jede Schilddrüsenvergrößerung, antraf. Danach scheinen also bei wilden Ratten, welche in Kropfgegenden leben, doch Vorstufen des Kropfes vorzukommen. Immerhin kann man gerade bei der weißen Ratte, bei welcher die Inzucht eine mehr oder weniger große Rolle spielt, am ehesten vermuten, daß die einmal vorhandene Disposition zur Kropfbildung sich auch konstant vererbt und bei jeder Gelegenheit, d. h. bei Hinzutreten äußerer Faktoren, manifest wird. Die Inzucht allein als ausschlaggebenden Faktor hinzustellen, wäre jedoch verfehlt, denn dann müßten die weißen Ratten auch in kropffreien Gegenden hie und da kropfig werden. *Mac Carrison* gibt zwar an, daß weiße Ratten in einem geringen Prozentsatz zu spontaner Kropfbildung neigen, doch ist hier in Betracht zu ziehen, daß seine Ratten in einer nicht ganz kropffreien Gegend in Käfigen, d. h. also nicht unter natürlichen Umständen gehalten wurden.

Eine Steigerung der Disposition durch Kropf in der Ascendenz scheint nicht einzutreten, denn nach *Hirschfeld* und *Klinger* sind kropffreie, frisch importierte Tiere nicht weniger empfindlich, als solche, deren Stammeltern schon seit einigen Generationen in einer Kropfgegend lebten und kropfig waren.

Ueber die Geschlechtsdisposition bei unserem Material können wir leider nichts aussagen, da uns die Schilddrüsen ohne Angabe des Geschlechts der betreffenden Tiere übergeben wurden. *Sasaki* erhielt die weitaus größere Zahl von positiven Resultaten beim weiblichen Geschlecht und ebenso fand *Mac Carrison* in gewissen Kropfbezirken histologisch in den Drüsen wilder weiblicher Ratten etwas häufiger Hyperplasie als bei männlichen Tieren, während *Blauel* und *Reich* keine besondere Disposition des weiblichen Geschlechts konstatieren konnten und *Hirschfeld* und *Klinger* sogar zahlreichere und stärkere Ausschläge bei männlichen Tieren sahen. Darnach scheint also bei der Ratte keine so innige Beziehung zwischen Kropf und weiblichen Genitalfunktionen zu bestehen wie beim Menschen.

Leider gestattet uns unser Material auch keine Rückschlüsse auf eine allfällige Altersdisposition. Nur soviel können wir sagen,

daß die jungen, noch nicht ausgewachsenen Ratten, welche auf die verschiedenen Stationen gebracht wurden, im allgemeinen zur Kropfbildung gut disponiert waren. Im Hinblick auf die Verhältnisse beim Menschen wäre zu erwarten, daß die Schilddrüse von foetalen oder sehr jungen Ratten ebenfalls leicht reagiert. Der eine von uns (W.) hat deshalb schon früher vorgeschlagen, ganze Generationen von Ratten in Kropfgegenden zu züchten. *Bircher* gibt neuerdings an, daß die zweite und dritte in einer Kropfgegend aufgewachsene Generation rascher reagiere, als frisch importierte Tiere. Ebenso hat *Mac Cärrison* bei den neugeborenen Jungen von kropfigen Ratten beträchtliche Kropfbildungen konstatieren können, während, wie schon erwähnt, nach *Hirschfeld* und *Klinger* eine Beschleunigung der Kropfbildung bei den Nachkommen kropfiger Ratten nicht zu konstatieren ist. Leider ist in den Kropfstationen, aus denen wir unser Material bezogen, die Nachzucht von jungen Ratten nicht gelungen.

Jedenfalls können wir aus den vorhandenen Angaben schließen, daß, abgesehen von der generellen Disposition spezielle Veranlagungen nach Alter und Geschlecht bei der Ratte eine viel geringere Rolle spielen, als beim Menschen.

Hier wäre auch noch die Frage zu streifen, ob eine direkte Vererbung des Rattenkropfes vorkommt. Angesichts der Angabe *Mac Carrisons,* daß 63 % aller Jungen von kropfigen Eltern einen angeborenen Kropf besitzen, möchte man dies bejahen, doch ist auch hier wie bei so vielen andern angeborenen Leiden eine strenge Unterscheidung zwischen echter Heredität und intrauteriner Erwerbung am Platze. Letztere erscheint nach allem, was wir vom menschlichen Kropfe wissen, viel wahrscheinlicher und die echte, d. h. nur durch das Keimplasma vermittelte Heredität muß so lange als zweifelhaft gelten, als nicht eine Uebertragung des Kropfes allein durch die männliche Keimzelle bewiesen ist.

Zu dem inneren, in der Disposition gelegenen Faktor müssen nun aber äußere Faktoren hinzutreten, damit die Kropfbildung in die Erscheinung tritt. Leider betreten wir hier einen durchaus unsicheren Boden.

Wenn wir zunächst die Trinkwassertheorie des Kropfes, wie sie besonders von *H.* und *E. Bircher* vertreten wird, an unserm

Material auf ihre Richtigkeit prüfen, so ist einmal auffallend, daß auch ein Teil der mit Milch getränkten Kontrolltiere Kröpfe aufweist. Zwar ist das Resultat in den Gruppen von Naters und St. Immer, wo wir nur je ein mit Milch getränktes Tier untersucht haben, bei diesen Tieren negativ, wenn auch die Drüsen mikroskopisch degeneriert erscheinen. Hingegen zeigen die mit Milch getränkten Ratten von Kazis, 11 an der Zahl, fast durchwegs ganz beträchtliche Kröpfe. Die Kropfbildung ist bei ihnen sogar stärker, als bei den mit Wasser getränkten Tieren. Immerhin könnte hier, da die Kuhmilch roh verabreicht wurde, eine indirekte Wirkung eines im Wasser enthaltenen Toxins vorliegen, denn es ist ja theoretisch wohl denkbar, daß toxische Stoffe den Tierkörper passieren und in die Milch übergehen. Das Kropfigwerden der mit Milch getränkten Ratten würde aber auch dann beweisen, daß nicht allein das Trinkwasser, sondern auch gewisse Nahrungsmittel Kropf verursachen können.

Weiter ist zu bemerken, daß die an einem bestimmten Orte mit verschiedenem Wasser angestellten Versuche auch nicht zu Gunsten der Trinkwassertheorie sprechen. Im hygienisch-bakteriologischen Institut in Bern, wo die mit Berner Leitungswasser getränkten Ratten kropffrei blieben, war auch die Tränkung mit Wasser aus einer typischen Kropfgegend beinahe wirkungslos. Bei Tränkung mit Bachwasser aus Lauterbrunnen waren die Schilddrüsen nicht allein von normaler Größe, sondern auch histologisch völlig normal und bei Verwendung des Wassers aus der Stockerenquelle bei Bolligen, einer bekannten «Kropfquelle», war nur bei zwei Schilddrüsen von sieben eine fragliche Vergrößerung zu konstatieren und auch histologisch zeigten nur vier Drüsen geringe Abweichungen von der Norm.* Wir haben also ganz ähnliche Erfahrungen gemacht wie *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner,* welche in einer annähernd kropffreien Gegend bei der Tränkung mit «Kropfwasser» größtenteils nega-

---

* Bei der Kocher'schen Serie, bei welcher ebenfalls Berner Leitungswasser und Bolliger Wasser aus der Stockerenquelle zur Verwendung kamen, liegen zwar zahlreiche positive Resultate vor, doch spielen hier, wie auf Seite 34 erwähnt ist, noch andere Faktoren, wie z. B. eiweißreiche Nahrung mit, über die wir leider nicht näher unterrichtet sind. Wir können infolgedessen nichts sicheres über die Trinkwasserwirkung in diesen Versuchen aussagen, möchten sie aber bei dem fast negativen Ausfall der Versuche im hygienisch-bakteriologischen Institut gegenüber den andern Faktoren gering einschätzen.

tive Resultate erhielten. Man kann hier freilich im Zweifel sein, ob bei den schwach positiven Fällen nicht doch eine Wirkung des Kropfwassers vorliegt. So erhielten *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner* in einem Versuch deutliche Unterschiede im histologischen Bild der Schilddrüsen, indem die mit Kropfwasser getränkten Tiere ähnliche Schilddrüsenstrukturen wie bei wirklichem Kropf aufwiesen, weshalb die Autoren, allerdings mit Zurückhaltung, die Ansicht äußern, daß hier doch eine Trinkwasserwirkung vorliegen könnte. Die ausgedehnten Erfahrungen von *Hirschfeld* und *Klinger* sprechen allerdings gegen eine solche Anschauung, denn diese Autoren erhielten bei einer derartigen Versuchsanordnung in vollkommen kropffreier Gegend niemals positive Resultate. Auch das stärkste «Kropfwasser» blieb hier wirkungslos. *E. Bircher* würde dieses Ergebnis freilich damit erklären, daß die Kropfnoxe durch den Transport zerstört werde, aber einen Beweis hiefür hat er nicht erbracht. Näherliegend erscheint uns der Schluß, daß die lokalen Umstände von größerer Bedeutung sind als die Art des Trinkwassers.

Die in der Kropfgegend von Lauterbrunnen angestellten Versuche sprechen im gleichen Sinne. Hier wurde in einer Serie Berner Leitungswasser verabreicht, welches in Bern selbst wirkunglos geblieben war. Von drei Ratten zeigte eine einen deutlichen Kropf, die zwei andern boten wenigstens histologisch Zeichen von Epithelwucherung dar. Dieses Resultat, das als schwach positiv bezeichnet werden kann, steht nur wenig hinter dem Gesamtresultat der mit ortseigenem Wasser getränkten Lauterbrunner Ratten zurück, denn auch die mit Lauterbrunner Bachwasser oder mit Wasser von Wengen getränkten Tiere wurden nicht samt und sonders kropfig.

Was endlich die Versuche, welche in Bern und Lauterbrunnen mit verschiedenartig vorbehandeltem Wasser durchgeführt wurden, anlangt, so sind die Resultate nicht eindeutig. Zwar zeigte keines von diesen Tieren einen ausgesprochenen Kropf, aber ein normales histologisches Bild ließen diese Schilddrüsen trotzdem vermissen. Die Ratten, welche mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkt wurden, besitzen degenerierte Schilddrüsen und auch bei den Lauterbrunner Ratten, welche filtriertes oder gestandenes Bachwasser erhielten, sind die Schilddrüsen nicht ganz normal. Sehr auffallend ist es ferner, daß von den drei Ratten, welche gekochtes

Lauterbrunner Bachwasser erhielten, zwei im mikroskopischen Präparat eine deutliche Epithelwucherung aufweisen. Dies ist ein Beweis, daß auch durch das Kochen des Wassers der Anfang einer Kropfbildung nicht verhütet werden kann. Uebrigens haben *Hirschfeld* und *Klinger*, *Landsteiner*, *Schlagenhaufer* und *von Wagner* trotz ausschließlicher Verabreichung von gekochtem oder destilliertem Wasser bei Ratten in Kropfgegenden große Kröpfe beobachtet und *Blauel* und *Reich* haben in Tübingen bei einer Versuchsreihe mit gekochtem Wasser mehr positive Resultate erhalten als bei Tränkung mit rohem Wasser. In Wurmlingen konnten dieselben Autoren keinen wesentlichen Unterschied zwischen den entsprechenden Versuchsreihen konstatieren. *Blauel* und *Reich* sprechen freilich die Vermutung aus, daß, nach den Resultaten *Répins* zu schließen, die Kropfnoxe in den nicht abfiltrierten Niederschlägen des gekochten Wassers enthalten sein könne, was aber bei den Versuchen von *Hirschfeld* und *Klinger* mit destilliertem Wasser nicht zutrifft. Jedenfalls aber stimmen diese Ergebnisse mit den Angaben von *Wilms* nicht überein, der bei Erwärmen des Wassers auf 80° keine Kröpfe mehr erhielt und ebenso weichen unsere Resultate, soweit sie wenigstens die histologische Struktur betreffen, von denen *E. Birchers* ab. *Bircher* berichtet nämlich, daß das Kropfwasser durch Kochen, Zentrifugieren, Dialysieren, Schütteln, Stehenlassen etc. unwirksam werde.

Da wir bei unserm Material mit gekochtem Wasser zwar mikroskopische Epithelwucherung, aber keine makroskopisch erkennbaren Kröpfe erhielten, so wäre es immerhin möglich, daß das Trinkwasser wenigstens zum Teil als Träger der kropferzeugenden Schädlichkeit in Betracht käme. Das Kochen und Dialysieren könnte dann wenigstens eine von verschiedenen Bedingungen für die Kropfentstehung ausschalten oder abschwächen. Die Versuche von *Hirschfeld* und *Klinger*, sowie *Landsteiner*, *Schlagenhaufer* und *von Wagner* lassen freilich nicht einmal diese Deutung zu, da diese Autoren auch bei Kochen des Wassers in Kropfgegenden stets positive Resultate erhielten und zwar ohne graduelle Unterschiede gegenüber den Tieren, welche sogenanntes Kropfwasser erhielten. Unser eigenes Material ist leider viel zu klein, um in dieser Frage sichere Schlüsse zu gestatten.

Daß ein gleichmäßig wirkendes, im Trinkwasser enthaltenes Toxin für sich allein den Kropf hervorruft, erscheint auch des-

halb unwahrscheinlich, weil die kropfigen Schilddrüsen verschiedener Versuchsgruppen in ihrer histologischen Struktur recht erheblich von einander abweichen. Beim Vergleich der Drüsen von Bern (Kocher'sche Serie), Kazis und St. Immer, welche die stärksten Ausschläge aufweisen, tritt dieser Unterschied sehr deutlich zu Tage. In der Kocher'schen Serie wiegen die degenerativen Veränderungen mit hochgradiger Hyperaemie vor, bei der Gruppe von Kazis finden wir diffuse parenchymatöse Strumen, welche sich durch die Größe der Epithelien und die zahlreichen Mitosen auszeichnen, und in der Gruppe von St. Immer ist die Neigung zur Adenombildung auffallend. Dabei kann innerhalb ein und derselben Gruppe die histologische Struktur einen nahezu einheitlichen charakteristischen Typus zeigen, wie z. B. bei den Ratten von Kazis oder den Ratten der Kocher'schen Serie. Man könnte hier geneigt sein, in der Verschiedenheit des histologischen Bildes eine quantitativ verschiedene Wirkung des Trinkwassers zu erblicken. Dies fällt jedoch außer Betracht, da die Tiere an ein und demselben Orte meistens qualitativ dieselben Veränderungen, wenn auch in verschiedener Stärke zeigten, trotzdem sie verschieden große Kröpfe besaßen und in einzelnen Serien auch verschieden lange Zeit im Versuche standen. Auch diese Verhältnisse sprechen also dafür, daß andere Faktoren als das Trinkwasser maßgebend sind oder man müßte dann, wenn man dem Wasser überhaupt noch eine Wirkung zugesteht, verschiedene Arten von Kropfwässern annehmen.

Nach allem sind also unsere Untersuchungsresultate nicht geeignet, eine Stütze für die ausschließliche Trinkwassertheorie des Kropfes abzugeben. Ob das Trinkwasser überhaupt nicht mehr als Vehikel der Kropfnoxe in Betracht kommt, ist nach unsern Ergebnissen allerdings nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Was nun noch die geologische Seite der Trinkwassertheorie anlangt, so sei bemerkt, daß die Abhängigkeit des Kropfes von bestimmten geologischen Formationen von fast allen Autoren, welche sich in neuerer Zeit damit beschäftigten (*Hesse, Schittenhelm* und *Weichardt, Dieterle, Hirschfeld* und *Klinger, Pagenstecher, Mac Carrison, Messerli)*, nicht oder nur zum Teil bestätigt werden konnte. Einzig *Lobenhoffer* findet in Franken die Verhältnisse übereinstimmend mit den *Bircher*'schen

Angaben. Wichtig ist, daß auch der Erfolg des berühmt gewordenen Experimentes in Rupperswil in Zweifel gezogen werden muß, da *Dieterle, Hirschfeld* und *Klinger* bei einer erneuten Untersuchung immer noch 30 % der Einwohner kropfig fanden, was freilich von *E. Bircher* bestritten wird. Er will die geringe Zahl der Kropfigen in Rupperswil auf Zuwanderung aus Kropforten, sowie auf eine Verunreinigung des Jurawassers durch erratische Blöcke zurückführen.

Vergleichen wir die Resultate unserer Rattenversuche mit den *Bircher*'schen Behauptungen, so läßt sich zwar der nur schwach positive Ausfall in Lauterbrunnen im Sinne der hydrotellurischen Theorie erklären, da das dortige Wasser wohl vorwiegend aus der Juraformation stammt. Auffallend ist jedoch das fast vollständige Freibleiben der Tiere in Bern bei Tränkung mit Wasser aus der Meeresmolasse. Immerhin könnte man mit *Bircher* hier einwenden, daß das Wasser durch den Transport oder durch die Zuleitung aus entfernten Gegenden seine kropferzeugende Eigenschaft verloren habe. Hingegen widerspricht das Resultat von St. Immer direkt der *Bircher*'schen Theorie, denn das dortige Quellwasser stammt, wie mir Herr Dr. Schider, Chefgeologe im schweiz. Armeestab, versicherte, allein aus der Juraformation und trotzdem haben wir gerade dort die größten Kröpfe erhalten. Wie läßt sich das mit der *Bircher*'schen Anschauung zusammenreimen?

Mit Rücksicht auf die Trinkwassertheorie sei an dieser Stelle noch über eine kleine Versuchsreihe von sechs Kaninchen berichtet. Diesen Kaninchen wurden in Intervallen von 7 Tagen je 2 cm^3 Wasser aus der Stockerenquelle bei Bolligen in die Ohrvene injiziert. Zwei Kaninchen wurden nach dem Aussetzen der Injektionen noch 1 resp. $3^1/_2$ Monate am Leben gelassen. Eine deutliche über das physiologische Maß hinausgehende Vergrößerung der Schilddrüse war bei keinem Tier nachweisbar. Auch die histologische Untersuchung ergab kein eindeutiges Resultat. Wir lassen hier die Protokolle der histologischen Untersuchung folgen:

1. (Nr. 107). 2 Injektionen. Schilddrüse 17 : 4 : 3 mm.

Deutlich lappiger Bau. Ueberall kleine runde Bläschen von 30—60 μ Durchmesser. Die Mehrzahl der Bläschen mißt 30—45 μ, fast alle Bläschen enthalten blaßrotes Colloid, das an der Peripherie ziemlich stark retrahiert erscheint. Epithel kubisch. Kerne in der Mehrzahl bläschenförmig, dazwischen allerdings ziemlich viele kleine pyknotische Kerne. In einzelnen Bläschen einige

desquamierte Epithelien. Die interlobulären Septen erscheinen verdickt und fast überall mit Leukocyten dicht infiltriert, hie und da enthält auch das intralobuläre Stroma einige Leukocyten oder es liegen sogar Leukocyten im Lumen der Bläschen. Auch die Kapsel der Schilddrüse und das angrenzende Fettgewebe enthalten reichlich Leukocyten. Kapillaren stark injiziert, in einzelnen Kapillaren finden sich kleine Kokkenemboli.

2. (Nr. 108). 6 Injektionen. Schilddrüse 12 : 7 : 3 mm.

Sehr deutlicher lappiger Bau. Ueberall runde Bläschen von 30—60 μ Durchmesser, mit wenig blaßrotem Colloid gefüllt. Nicht selten auch leere Bläschen. Epithel kubisch. Kerne bläschenförmig. Gefäße wenig gefüllt. In einigen Kapillaren und kleinen Arterien Kokkenembolien.

3. (Nr. 109). 10 Injektionen. Schilddrüse 20 : 5 : 2,5 mm.

Läppchenzeichnung nicht sehr deutlich. Ueberall runde Bläschen von 30—60 μ Durchmesser, an manchen Stellen reichlich blaßrotes Colloid, an andern Stellen sehr spärliches oder gar kein Colloid. Epithel größtenteils kubisch. Kerne zum Teil bläschenförmig, zum Teil pyknotisch, rundlich oder zackig. In vielen Bläschen starke Desquamation, so daß das Lumen fast völlig von Epithelien ausgefüllt erscheint, manche Stellen der Schilddrüse erscheinen deshalb fast kompakt. Kapillaren wenig gefüllt.

4. (Nr. 110). 10 Injektionen. Tier abgemagert. Schilddrüse 25 : 5 : 2 mm.

Ziemlich deutlicher lappiger Bau. Ueberall runde und ovale Bläschen von 30—60 μ Durchmesser, einzelne Bläschen auch bis zu 90 μ. Fast in allen Bläschen blaßrotes Colloid, mit einigen Randvacuolen. Epithel kubisch. Kerne schön bläschenförmig, einzelne kleine pyknotische Kerne zwischen den bläschenförmigen. Desquamation sehr gering. Kapillaren wenig gefüllt.

5. (Nr. 111). Gewicht 2450 gr. 14 Injektionen, vom 27. II. bis 18. V. 1913. Tötung am 19. VI. durch Verblutung. Schilddrüse 17 : 4 : 1,5 mm.

Deutliche Läppchenzeichnung. Ueberall runde und ovale Bläschen von 30—60 μ Durchmesser. In allen Bläschen teils blaßrotes, teils dunkelrotes Colloid. Epithel kubisch. Kerne bläschenförmig, nur spärliche pyknotische Kerne. Keine Desquamation. Gefäße mäßig gefüllt.

6. (Nr. 137). 14 Injektionen, seit Ende August 1913 keine Injektionen mehr. Tötung am 13. XII. 13. Schilddrüse r. 17 : 5 : 2 mm, l. 19 : 5 : 2 mm.

Einteilung in Läppchen undeutlich. Ueberall runde und ovale Bläschen von 30 – 60 μ Durchmesser, an einzelnen Stellen auch kleinere Bläschen von 20 μ Durchmesser. Fast in allen Bläschen blaßrotes oder dunkelrotes Colloid, das das Lumen vollständig ausfüllt. Epithel kubisch. Kerne bläschenförmig, nur vereinzelte pyknotische Kerne. Keine Desquamation. Kapillaren ziemlich stark injiziert.

Histologisch finden wir bei Nr. 1 eine echte akute Thyreoiditis mit starker Leukocyteninfiltration, jedoch ohne Abscedierung. Daß diese Entzündung, welche

auch im benachbarten Fettgewebe sehr ausgesprochen ist, mit der im Wasser enthaltenen Kropfnoxe im Zusammenhang steht, ist wohl ausgeschlossen und zwar umsomehr, als Kokkenembolien in den Kapillaren vorhanden sind. Leider wissen wir nicht, ob auch in andern Organen akute entzündliche Prozesse sich vorfanden, und es kann deshalb nicht entschieden werden, ob die Thyreoiditis primärer oder sekundärer Natur ist. In ersterem Falle wären die bei der Wasserinjektion ins Blut gelangten Kokken als Erreger der Thyreoiditis anzusehen. Jedenfalls ist es interessant, daß bei Kaninchen eine akute, nicht eiterige Thyreoiditis vorkommt und vielleicht auch experimentell durch intravenöse Injektion von Kokken zu erzielen ist, während die bisherigen Experimente bei Allgemeininfektion nie ein positives Resultat ergaben, sondern stets nur degenerative Prozesse am Epithel und Colloidschwund verursachten. Nur bei direkter Injektion von Bakterien in die Schilddrüse gelang es bisher, echte akute Entzündungen zu erzeugen. (*Torri* bei Kaninchen, *de Quervain* bei Affen.)

Bei den übrigen Kaninchen sind die histologischen Veränderungen gering. Bei Nr. 3 ist ziemlich starke Desquamation vorhanden, ferner ist das Colloid bei Nr. 2 und 3 etwas vermindert. Sichere Zeichen von Epithelwucherung sind bei diesen Tieren nicht vorhanden. Ob die geringe Größe der Follikel, die bei Nr. 6 an einzelnen Stellen auffällt und als Ausdruck einer Epithelwucherung gelten kann, mit einer Kropfentwicklung etwas zu tun hat, kann natürlich aus diesem einzigen Fall nicht erschlossen werden.

Für die Versuche an Kaninchen fehlt leider überhaupt bis jetzt eine feste Basis, welche in vergleichenden Untersuchungen eines größeren Materials aus kropffreien und kropfbelasteten Gegenden bestehen würde. Ebenso steht es mit den Meerschweinchen. Wir haben die Schilddrüsen von zwei jungen Meerschweinchen (zwei und drei Wochen alt), deren Mutter in Bern während 7 $^{1}/_{2}$ Monaten mit Lauterbrunner Bachwasser getränkt wurde, untersucht, konnten aber nichts Auffälliges bemerken. Ueberhaupt scheinen Kaninchen und Meerschweinchen gegen Kropf ziemlich immun und deshalb auch keine sehr geeigneten Versuchstiere für unsere Zwecke zu sein. Wenigstens haben wir in Bern bei Kaninchen und Meerschweinchen nie einen spontanen Kropf gesehen. Wenn deshalb die Versuche an Kaninchen in

der Hauptsache negativ ausgefallen sind, so beweist dies noch nichts gegen die Wassertheorie.

Die Versuche, durch Verfütterung oder Injektion von Faeces bei Ratten Kropf zu erzeugen, sind leider bis jetzt sehr widersprechend ausgefallen. Wir wollen nur erwähnen, daß den positiven Resultaten von *Sasaki* und *Mac Carrison* die negativen von *Hirschfeld* und *Klinger* gegenüberstehen und daß auch Versuche, welche im hiesigen hygienisch-bakteriologischen Institut angestellt wurden, zu negativen Resultaten führten. Im Hinblick auf die therapeutischen Ergebnisse von *Mac Carrison* und *Messerli* kann freilich die Idee, daß Darmbakterien durch Toxinproduktion die Kropfbildung auslösen, nicht von vornherein abgelehnt werden, vielmehr bedarf sie einer erneuten eingehenden Prüfung.

Wohl möglich ist es, daß die Zusammensetzung der Nahrung einen Einfluß auf die Schilddrüse ausübt und wenigstens bei der Kropfbildung unterstützend wirken kann. Die eingangs erwähnten Versuche von *Watson* und *Tanberg* sprechen wenigstens in dem Sinne, daß Eiweißabbauprodukte in zu großer Quantität die Schilddrüse zur Wucherung anregen und zur Vergrößerung bringen können. Wir hätten hier also eine Art von Arbeitshypertrophie. Es ist auch denkbar, daß die Abbauprodukte des Eiweißes die Schilddrüse schließlich zu schädigen vermögen und ähnlich wirken wie Bakterientoxine. Die degenerativen Veränderungen, welche wir in der *Kocher*'schen Serie in so großer Häufigkeit angetroffen haben, sind vielleicht in dieser Weise zu erklären, denn hier war die Nahrung vorwiegend animalisch. Ferner dürfen auch die Erfahrungen von *Marine* und *Lenhart* und von *Gaylord* und *Marsh* herangezogen werden, denn diese Autoren sahen bei ihren umfangreichen Untersuchungen an Salmoniden den Kropf hauptsächlich bei eiweißreicher Nahrung auftreten.

Diese Anschauungsweise auf den menschlichen Kropf zu übertragen, ist allerdings kaum angängig, denn hier ist der Kropf in der ärmeren Bevölkerung, welche durchwegs eine eiweißärmere Kost genießt, entschieden häufiger.

Auf keinen Fall kann übersehen werden, daß bei der Genese des Kropfes die Domestikation eine wichtige Rolle spielt. Wild lebende Tiere scheinen nach den bisher vorliegenden Angaben auch in Kropfgegenden von Kropf verschont zu bleiben, während auf der andern Seite das häufige Vorkommen des Kropfes

bei unsern Haustieren (Hund, Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Schwein) bekannt ist. Beim Kropf des Hundes scheint der Aufenthalt in geschlossenen Räumen nach *Grassi* und *Munaron* von großer Bedeutung zu sein. Was die Ratte anbelangt, so sprechen in gleichem Sinne vor allem die schon erwähnten, sehr umfangreichen Untersuchungen von *Mac Carrison,* der unter 361 wilden Ratten nur eine einzige kropfige fand, wobei aber der Kropf dieses Tieres einer Struma diffusa colloides entsprach und somit von dem gewöhnlichen Bild des Rattenkropfes abwich. In gleicher Weise haben auch *Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner* und wir selbst bei der wilden, grauen Ratte auch an ausgesprochenen Kropforten ein normales Verhalten der Schilddrüse konstatiert. Ganz ähnlich lauten die an Salmoniden gewonnenen Erfahrungen. Nach *Gaylord* und *Marsh* ist der Kropf und Schilddrüsenkrebs bei wilden Forellen sehr selten, während er in den Fischzüchtereien gehäuft auftritt. Eigene Untersuchungen an einer größeren Zahl von wilden Forellen aus einer ausgesprochenen Kropfgegend des Kantons Bern (gefangen in der Kiese bei Konolfingen) haben uns gezeigt, daß diese Tiere durchwegs normale Schilddrüsen besaßen. In einer Fischzuchtanstalt derselben Gegend (Hünigen bei Konolfingen) wurde hingegen einige Male eine leichte Hyperplasie der Schilddrüse, meist mit starker Colloidfüllung der Follikel konstatiert.

Auffallend ist auch die Inkongruenz zwischen der Intensität und der Häufigkeit des menschlichen Kropfes und der des Rattenkropfes, wie sie uns in verschiedenen Versuchsstationen entgegentritt. Besonders ausgesprochen ist dies in Bern. Bei den Berner Ratten des hygienisch-bakteriologischen Instituts finden wir nur zwei Schilddrüsen, die vielleicht etwas vergrößert sind. Sie stammen von Tieren, die mit Bolliger Wasser getränkt wurden. Auch histologisch finden wir nur selten Zeichen von Epithelwucherung. Eine solche ist meistens nur bei Tieren zu konstatieren, welche Fleischnahrung erhielten. Im Gegensatz dazu ist nun der Kropf in der Bevölkerung der Stadt Bern eine häufige Erscheinung. Auf dem Sektionstisch sehen wir normale Schilddrüsen sehr selten, fast ausschließlich gehören sie Individuen an, welche aus kropffreien Juratälern oder aus dem Ausland frisch eingewandert sind. Wenn auch das Sektionsmaterial des Berner Inselspitals zu einem Teil aus der Landbevölkerung stammt, so ist doch ein stärkerer Unterschied zwischen Stadt- und

Landbevölkerung nicht zu bemerken, und insbesondere zeigt sich die Kropfentwicklung auch bei den Kindern, die in Bern selbst aufgewachsen sind. Dies geht aus den klinischen Untersuchungen von *Marthe*, welche die Berner Schuljugend betreffen, sowie aus dem Sektionsmaterial von *Isenschmid* mit aller Deutlichkeit hervor.

Fast ebenso auffallend ist die Differenz in Lauterbrunnen. In der menschlichen Bevölkerung häufig große Kröpfe, bei den Ratten ein sehr bescheidenes Resultat. Die erzielten Vergrößerungen sind sehr gering, und wenn auch histologisch, vielleicht mit Ausnahme der Jodkaligruppe, eine Epithelwucherung zu konstatieren ist, so ist sie doch nirgends beträchtlich.

Andrerseits haben wir die größten Kröpfe und sehr starke Epithelwucherung, zum Teil mit Adenombildung, bei den Ratten von St. Immer gefunden, während die menschliche Bevölkerung von St. Immer zwar häufig eine geringe Schilddrüsenvergrößerung, aber nur selten größere Kröpfe aufweist (Bericht von Dr. Miéville, Arzt in St. Immer).

Man kann nun allerdings einwenden, daß bei längerer Ausdehnung der Versuche auch in Bern und Lauterbrunnen mehr positive Resultate aufgetreten wären. Jedenfalls scheint uns aber die beobachtete Divergenz doch dafür zu sprechen, daß nicht ubiquitäre oder wenigstens weit verbreitete Faktoren, wie Trinkwasser, Boden oder atmosphärische Einflüsse, sowie Jodmangel den Kropf verursachen, sondern Schädlichkeiten, welche an ganz bestimmte Lokalitäten gebunden sind, z. B. an Rattenkisten *(Hirschfeld* und *Klinger*). Beim menschlichen Kropf sehen wir ja nicht selten ein analoges Verhalten, z. B. im gehäuften Vorkommen in gewissen Häusern. Ferner ist hier das epidemische Auftreten des Kropfes in Kasernen und Pensionaten zu verwerten, worüber ja verschiedene zuverlässige Berichte vorliegen.

Die Domestikation schafft also offenbar besondere Bedingungen, welche der Kropfbildung günstig sind und da ist man am meisten zu der Vermutung gedrängt, daß irgend ein lebendes Virus oder ein von ihm produziertes Toxin bei vorhandener Disposition die Entstehung des Kropfes auslöst. Dabei muß aber, wie *Hirschfeld* und *Klinger* schon betont haben, das Virus dem Organismus stets erneut zugeführt werden, denn nur so erklärt sich das spontane Zurückgehen des Kropfes in einer kropffreien Gegend. In dieser Beziehung stimmen die Erfahrungen beim

menschlichen und Rattenkropf durchhaus überein. Das Virus selbst, das auch von *Gaylord* und *Marsh* für den Forellenkropf gefordert wird, ist freilich noch völlig unbekannt. Weitere Forschungen müssen zeigen, ob es unter den Bakterien zu suchen ist, und ob es sich um einen fakultativen Parasiten mit Sitz in den Geweben selbst oder nur um einen Saprophyten des Darmkanals oder einen Mikroorganismus der Umwelt handelt, dessen Toxine resorbiert werden. Daß das Virus in der kropfigen Schilddrüse selbst enthalten ist, erscheint nach dem negativen Ausfall von Impfungen mit Kropfmaterial direkt in die Schilddrüse gesunder Tiere *(Grassi* und *Munaron)* sehr unwahrscheinlich. Leider sind die sehr ausgedehnten, von *Kolle* unternommenen Versuche, vermittelst serologischer Reaktionen zu einiger Klarheit zu kommen, völlig ergebnislos geblieben.

Für die von *v. Kutschera* mit so viel Eifer verfochtene Kontagiosität des Kropfes liegen bis jetzt gar keine Anhaltspunkte vor. Vielmehr haben die Versuche von *Hirschfeld* und *Klinger, Landsteiner, Schlagenhaufer* und *von Wagner* ganz übereinstimmend ergeben, daß an einem kropffreien Orte eine Kontaktinfektion normaler Tiere durch kropfige nicht stattfindet. Auch hierin scheint sich der Rattenkropf ganz analog wie der menschliche zu verhalten, und auch gleich wie der Hundekropf *(Grassi* und *Munaron)*.

Jedenfalls spricht manches dafür, daß die Kropfbildung bei der Ratte unter verschiedenen Bedingungen auftritt und daß neben dem unbekannten Virus oder Toxin noch andere Faktoren, wie z. B. die Art der Ernährung, mitspielen. Die äußere Einwirkung auf die Schilddrüse ist also unter Umständen nicht einfacher, sondern komplexer Natur.

Suchen wir uns nun noch die Wirkung der Kropfnoxe auf den Organismus klar zu machen, so kann es sich um zweierlei handeln. Nehmen wir an, daß die Funktion der Schilddrüse in einer Entgiftung toxischer Produkte, welche aus Bakterien oder zerfallenden Eiweißkörpern stammen können, besteht, so kann die Thyreoidea durch eine reine funktionelle Mehrbelastung zur Hyperplasie gebracht werden. Auf der andern Seite steht die Möglichkeit, daß ein direkter Reiz die Schilddrüse trifft, der allerdings nicht als adaequater Reiz aufzufassen wäre, sondern im *Weigert*'schen Sinne eine Wucherung des Epithels durch eine,

wenn auch oft minimale Schädigung auslösen würde (die Theorie *Breitners,* wonach durch die Kropfnoxe eine Colloidspeicherung mit Hypothyreose erzeugt wird, trifft für den Menschen und die Ratte auf keinen Fall zu). *Wilms, Sasaki* und *Mac Carrison* treten für die erstere Möglichkeit ein, *Bircher* für die letztere. Der eine von uns (W.) hat sich ebenfalls für die direkte Beeinflußung der Schilddrüse ausgesprochen. Das Studium der Rattenkröpfe hat uns von dieser Anschauung nicht abgebracht, sondern sie eher noch bekräftigt. Denn die Gesamtheit der beobachteten Schilddrüsenveränderungen spricht durchaus im Sinne der direkten Beeinflußung. Zwar lassen sich Epithelwucherung, Colloidschwund und Hyperaemie allenfalls im Sinne vermehrter Funktion deuten, indem sie z. B. auch der Basedowstruma zukommen, bei welcher wir mit einem gewissen Recht eine Hyperthyreose annehmen. Aber die degenerativen Veränderungen des Epithels, die so häufig mit der Kropfentwicklung verbunden sind, sowie die Arteriendegenerationen sind mit einer erhöhten Funktion nicht recht vereinbar. Tritt doch die Degeneration des Epithels oft schon auf, bevor die Wucherungserscheinungen einsetzen und sind doch gerade in den menschlichen Schilddrüsen der Kropfgegenden alle Uebergänge von leichter Schädigung des Epithels bis zu stärkster Degeneration und Sklerose zu finden. Dem entsprechend zeigt das klinische Bild beim Kropf recht häufig eine mehr oder minder deutliche Hypothyreose, die beim endemischen Kretinismus ihren höchsten Grad errreicht.

Wenn übrigens *Sasaki* meint, die Hyperplasie der Schilddrüse gehe schließlich in Degeneration über, so setzt dies doch auch eine direkte Schädigung der Schilddrüse voraus, denn die vermehrte Funktion allein wird kaum so etwas bewirken.

Auch theoretisch steht unserer Anschauung nichts im Wege, wissen wir doch, daß bestimmte Gifte und belebte Krankheitserreger Affinitäten zu ganz bestimmten Organen und Geweben zeigen. Warum sollte deshalb das Kropfgift nicht eine besondere Affinität zur Schilddrüse besitzen, ähnlich wie das Diphtherietoxin (beim Meerschweinchen) speziell auf die Nebenniere oder das Tetanustoxin auf das zentrale Nervensystem wirkt? Der Unterschied liegt nur darin, daß das Kropfgift in praxi wohl in sehr kleinen Dosen, aber dafür meistens durch Jahre hindurch einwirkt, so daß die Schädigung gering ist und der chronische Reiz auf das

Gewebe umsomehr zu einer Epithelwucherung führt. Inwieweit letztere regenerativer Natur ist, läßt sich nicht beurteilen, doch stimmt der mit Papillen und Schläuchen kombinierte kleinfollikuläre Typus der Menschen- und Rattenkröpfe jedenfalls gut mit den Bildern überein, die bei der Regeneration des Schilddrüsengewebes beobachtet worden sind (*Ribbert, Halsted, des Ligneris*).

Eines geht aus unserem Material noch mit Sicherheit hervor, nämlich die prophylaktische Wirkung des Jods gegenüber der Kropfnoxe. Aehnlich wie *Sasaki* haben auch wir bei Verabreichung von Jodkali nicht die Spur einer Kropfentwicklung, ja sogar auffallend kleine Schilddrüsen gesehen. Es wird also die Kropfentwicklung sozusagen im Keime erstickt. Höchst wahrscheinlich hat diese Tatsache ihre Bedeutung auch für den menschlichen Kropf. In neuerer Zeit hat z. B. *Taussig* darauf hingewiesen, daß die Küstenbewohner Dalmatiens keine Kröpfe besitzen, während der Kropf in Bosnien recht verbreitet ist. *Taussig* führt diesen Unterschied darauf zurück, daß die Küstenbewohner Meersalz genießen, das verhältnismäßig reich an Jod ist. Da nun die Jodkalimengen, die unsere Ratten erhielten, äußerst gering waren, so ist es wohl möglich, daß die Hypothese *Taussig's* zutrifft, und so würde sich auch für die Kropfgegenden ein Prophylaktikum ergeben, das an Einfachheit alle andern Maßnahmen übertreffen würde. Die Zukunft wird in dieser Frage noch die nötige Aufklärung zu erbringen haben. In der Schweiz sind gerade in letzter Zeit von verschiedenen Seiten derartige Vorschläge gemacht worden, denen der beste Erfolg zu wünschen ist.

Zusammenfassung.

1. Die Rattenstruma ist in der großen Mehrzahl der Fälle eine diffuse Hyperplasie des Drüsengewebes (Struma diffusa parenchymatosa).
2. Mikroskopisch äußert sich die Hyperplasie in einer Epithelwucherung. Diese läßt sich erschließen:
   a) Aus dem Vorkommen von Mitosen.
   b) Aus dem Vorkommen von Drüsenschläuchen.
   c) Aus dem Vorkommen von Papillen.
   d) Aus dem kleinfollikulären Bau.

   Letzterer ist das konstanteste Merkmal der Epithelwucherung.

3. Adenome (Struma nodosa) kommen in der Rattenschilddrüse nur selten vor. Zwar bilden sich da und dort auf Grund der diffusen Hyperplasie stärkere circumskripte Epithelwucherungen aus, doch erhalten diese « Adenomanlagen » selten eine scharfe Abgrenzung. Der Grund hierfür liegt in der geringen Ausbildung des interlobulären Stromas in der normalen Rattenschilddrüse. Nach unseren Erfahrungen fehlen « Adenomanlagen » in der normalen Schilddrüse.
4. Zeichen von Epithelwucherung sind oft in Drüsen nachweisbar, welche noch keine deutliche Vergrößerung zeigen.
5. Das in Wucherung begriffene Drüsengewebe enthält nicht selten Epithelien mit abnorm großen Kernen, sowie epitheliale Riesenzellen mit mehreren Kernen. Das Auftreten solcher Zellen ist als degenerative Erscheinung aufzufassen.
6. In einzelnen Versuchsgruppen beherrschen degenerative Vorgänge (Desquamation, Pyknose und Schwund der Kerne, Vacuolisierung, Quellung und Auffaserung des Protoplasmas) das histologische Bild. In andern Gruppen sind degenerative Erscheinungen neben der Zellwucherung vorhanden. Wahrscheinlich hängt es von der Intensität der Einwirkung von seiten der Kropfnoxe ab, oder der eine oder der andere Vorgang überwiegt.
7. In den Drüsen, welche Epithelwucherung oder Degeneration aufweisen, ist der relative Colloidgehalt stets vermindert. Nur wenige vergrößerte Drüsen zeigen bei kleinfollikulärem Bau eine gute Colloidfüllung der Bläschen, so daß also hier der absolute Colloidgehalt normal oder vermehrt sein kann.
8. Dünnflüssiges Colloid ist meistens spärlich. Die Mehrzahl der vergrößerten Drüsen enthält nur kleine Schollen von stark glänzendem eingedicktem Colloid, welches sich mit Haematoxylin blau färbt und oft Kalk enthält.
9. Sowohl vergrößerte als nicht vergrößerte Drüsen zeigen nicht selten Hyperaemie. Die Hyperaemie ist in den Drüsen mit Epitheldegeneration am stärksten, hier hat sie wohl auch einen beträchtlichen Anteil an der Zunahme des Gesamtvolumens der Drüsen.
10. In einigen stark kropfigen Drüsen finden sich Arterienveränderungen, die meist in der Intima, zum Teil auch in der Media lokalisiert sind. Die Intimaveränderungen entsprechen

der menschlichen Arteriosklerose (Verdickung der Intima mit Neubildung von elastischen Fäserchen, Verfettung, Verkalkung).

11. Im Prinzip bestehen zwischen der Histologie der Rattenstruma und derjenigen der menschlichen endemischen Struma weitgehende Analogien.
12. In einzelnen Stationen (Bern, Lauterbrunnen, St. Immer) finden sich zwischen der Häufigkeit der Rattenkröpfe und der menschlichen Kröpfe beträchtliche Differenzen. Zum Teil ist die Ratte, zum Teil der Mensch stärker betroffen. Dies spricht dafür, daß bei der Kropfentstehung nicht ein einheitlicher Faktor (z. B. das Trinkwasser) allein ausschlaggebend ist.
13. Die Resultate der Tränkungsversuche lassen sich zum Teil mit der ausschließlichen Trinkwassertheorie nicht vereinbaren, da auch die mit Milch getränkten Ratten in einer Gruppe (Kazis) große Kröpfe besitzen. Auch zeigen die mit gekochtem, dialysiertem oder gestandenem Wasser getränkten Ratten im mikroskopischen Bild zum Teil deutliche Epithelwucherung, wenn auch keine ausgesprochene Kropfbildung zustande gekommen ist.
14. Der einheitliche histologische Typus der Rattenstruma in bestimmten Versuchsstationen weist ebenfalls darauf hin, daß nicht das Wasser als ausschließlicher Träger eines einheitlichen Virus in Betracht kommt, sondern mindestens in demselben Maße noch andere lokale Faktoren.
15. Die histologischen Veränderungen in der Rattenstruma lassen sich am besten durch die direkte Einwirkung eines oder mehrerer Kropfgifte auf die Schilddrüse erklären.
16. Darreichungen von Jodkali in minimalen Dosen ist imstande, bei Ratten die Kropfbildung zu verhüten. Die Drüsen so behandelter Tiere enthalten reichlich Colloid.

Anhang.

Die Schilddrüse bei Infektion mit Trypanosoma Cruzi.

Wir haben auch noch eine Anzahl Schilddrüsen von Meerschweinchen und Kaninchen untersucht, welche im hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Bern mit dem Trypanosoma (Schizotrypanum) Cruzi infiziert worden waren. Diese Versuche wurden in der Absicht angestellt, bei den Tieren künstlich Kropf zu erzeugen, denn bekanntlich hat *Chagas* vor einigen Jahren das Trypanosoma Cruzi als Erreger des in Brasilien endemischen Kropfes beschrieben.

Die Krankheit wird durch infizierte Wanzen (Conorhinus megistus) übertragen. Ihre akute Form, die hauptsächlich bei kleinen Kindern im ersten Lebensjahr vorkommt, ist durch kontinuierliches Fieber, allgemeine Schwellung der Lymphdrüsen, Vergrößerung der Leber und Milz und Hirnerscheinungen charakterisiert. Eines der wichtigsten Symptome ist nach *Chagas* die Vergrößerung der Schilddrüse. Im peripheren Blut finden sich Trypanosomen. Bei der chronischen Form besteht ebenfalls Hypertrophie der Schilddrüse, ferner Hautveränderungen im Sinne des Myxoedems und bei einer Anzahl von Fällen Idiotie oder Imbecillität, welche aber von *Chagas* nicht auf die mangelhafte Schilddrüsenfunktion, sondern auf die durch die Parasiten erzeugten Veränderungen des zentralen Nervensystems zurückgeführt werden.

Die Trypanosomen wurden den Meerschweinchen in die Peritonealhöhle injiziert, den Kaninchen in die Carotis oder direkt in die Thyreoidea. Eine Vergrößerung der Thyreoidea wurde in diesen Versuchen nie beobachtet.

a) Meerschweinchen.

1. (Nr. 21).

Stellenweise Andeutung einer Läppcheneinteilung. Ueberall rundliche und ovale Bläschen, im Zentrum größer als an der Peripherie. Im Zentrum beträgt der Durchmesser der Bläschen ca. 75 μ, an der Peripherie 45—60 μ. Die meisten Bläschen enthalten blassrotes Colloid, das freilich die Bläschen nicht völlig ausfüllt und sich nach der Trachealseite retrahiert hat. Epithel überall kubisch oder leicht abgeplattet, ca. 9 μ hoch, gegen das Lumen durch eine scharfe einheitliche Linie abgegrenzt. Protoplasma hell, mit Eosin nur schwach färbbar, hie und da, namentlich an der Basis der Zellen, fast wasser-

hell. Kerne größtenteils rund, bläschenförmig, von 5—6 μ Durchmesser, nur selten finden sich im Bläschenepithel kleine runde pyknotische Kerne oder schmale dunkle Kerne, die mit ihrer Achse senkrecht zum Stroma gestellt sind. An einigen Stellen finden sich zwischen den größeren Bläschen wenige kleine Bläschen von 20—30 μ Durchmesser, das Epithel dieser Bläschen ist völlig desquamiert oder zum Teil defekt, die desquamierten Epithelien sind locker durcheinander gelagert. Ihr Protoplasma ist größtenteils zerfetzt, die Kerne sind meistens klein und pyknotisch. Colloid fehlt in diesen Bläschen. In den colloidhaltigen Bläschen liegen nur vereinzelte desquamierte Epithelien. Stroma zwischen den Bläschen sehr spärlich, Kapillaren nicht deutlich, Venen stark gefüllt. Einzelne interlobuläre Septen sind breit, ödematös und enthalten einige Fettzellen.

2. (Nr. 22).

Hie und da Andeutung von Läppcheneinteilung. Größtenteils runde und ovale Bläschen von ca. 90 μ Durchmesser, mit blaßrotem Colloid gefüllt, das sich nur wenig nach der Trachealseite hin retrahiert hat. Zwischen den größeren Bläschen finden sich hie und da ganz kleine Bläschen von ca. 20 μ Durchmesser, ferner auch anscheinend solide Epithelmassen, die jedoch größtenteils Flachschnitte von Bläschen darstellen. An der Peripherie finden sich auch einige ganz große Bläschen mit einem Durchmesser von über 200 μ. Epithel kubisch, in den größeren Bläschen abgeplattet. Protoplasma blaß, spärlich. Kerne dichtstehend, bläschenförmig, mit ziemlich reichlichem Chromatin, selten pyknotisch. Nur in vereinzelten Bläschen desquamierte Epithelien mit kleinen, pyknotischen oder zerfallenen Kernen. Meistens ist der Wandbelag in diesen Bläschen gut erhalten. Stroma spärlich, Kapillaren und Venen ziemlich stark gefüllt.

3. (Nr. 23). Am 9. I. 1912 intraperitoneal mit Trypanosomen infiziert, im Blut waren Trypanosomen vom 29. I. bis 9. II. nachweisbar. Getötet am 11. II.

Geringe Andeutung von Läppchenzeichnung. Größtenteils rundliche Bläschen von ca. 90 μ Durchmesser, nur sehr wenige kleine Bläschen von ca. 30 μ Durchmesser zwischen den größeren. Fast alle Bläschen enthalten blaßrotes Colloid, das sich nach der Trachealseite hin retrahiert hat. Epithel kubisch oder abgeplattet, regelmäßig angeordnet. Protoplasma hell, spärlich. Kerne dichtgelagert, chromatinreich, wenige kleine pyknotische Kerne. In einzelnen Bläschen zahlreiche desquamierte Epithelien mit pyknotischen Kernen, meist bei erhaltenem Wandbelag. Stroma spärlich, Kapillaren und Venen stark gefüllt, an einzelnen Stellen rote Blutkörperchen im Lumen der Bläschen.

4. (Nr. 28). Gewicht 140 gr. Am 9. I. 1912 Injektion von Trypanosomen ins Peritoneum. Trypanosomen im Blut vom 28. I. bis 27. II. nachweisbar. Getötet am 27. II. Schilddrüse 8 : 3,5 : 2 mm.

Ziemlich deutliche Läppchenzeichnung. Fast überall runde Bläschen von ca. 90 μ Durchmesser, nur hie und da kleinere Bläschen von 30 μ Durchmesser. Fast in allen Bläschen blaßrotes Colloid, nur selten retrahiert, in einzelnen Bläschen große, bläulich gefärbte, stark glänzende Colloidschollen, zum Teil von blaßrotem Colloid umgeben. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet.

Protoplasma hellrot. Kerne ziemlish chromatinreich, nur selten pyknotisch, nur in ganz wenigen Bläschen desquamierte Epithelien, fast immer bei erhaltenem Wandbelag. Stroma spärlich. Kapillaren und Venen stark injiziert.

5. (Nr. 32). Am 9. I. 1912 intraperitoneale Injektion von Trypanosomen. Im Blut vom 14. II. bis 23. III. sehr viele Trypanosomen nachweisbar. Getötet am 23. III. Schilddrüse 7 : 3,5 : 3 mm.

Deutliche Einteilung in Läppchen. Ueberall runde Bläschen von 75—100 μ Durchmesser, an der Peripherie ziemlich gleichmäßig groß. In allen Bläschen blaßrotes Colloid, zum Teil nach der Trachealseite stark retrahiert. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet. Protoplasma hellrot. Kerne größtenteils bläschenförmig, dazwischen eingestreut einzelne pyknotische Kerne. In einzelnen Bläschen einige desquamierte Epithelien mit pyknotischen Kernen, der Wandbelag solcher Bläschen zeigt meistens kleine Defekte.

6. Junges Meerschweinchen.

Ueberall kleine rundliche Bläschen von ca. 30 μ Durchmesser. Die meisten Bläschen sind leer, nur wenige enthalten etwas rotes Colloid. Epithel kubisch oder niedrig zylindrisch. Protoplasma mit Eosin ziemlich stark färbbar. Kerne rund, größtenteils bläschenförmig. Stroma spärlich. Gefäße mäßig gefüllt.

b) Kaninchen.

1. (Nr. 34). Am 14. XII. 1911 Trypanosomen in die Carotis injiziert. Getötet am 26. IV. 1912.

Die Läppchen der Thyreoidea bestehen größtenteils aus kleinen runden Bläschen von ca. 30 μ Durchmesser, an der Peripherie sind die Bläschen eher etwas größer als im Zentrum. Hie und da finden sich zwischen die kleinen Bläschen größere, ovale oder etwas ausgebuchtete Bläschen eingestreut, ferner finden sich auch einzelne ziemlich lange Schläuche, die manchmal auch leicht verzweigt sind. In den meisten Bläschen liegt etwas blaßrotes Colloid, das aber nur einen kleinen Teil des Lumens ausfüllt und nach dem zentral gelegenen Teil der Bläschen retrahiert ist. Im Zentrum der Schilddrüse enthalten viele Bläschen kein Colloid, das Lumen ist sehr klein, sodass diese Partien fast solid erscheinen. Epithel kubisch oder niedrig zylindrisch. Protoplasma blaßrot gefärbt, gegen das Lumen scharf begrenzt. Kerne rund, bläschenförmig, nur selten kleine pyknotische Kerne. In den Schläuchen sind die Kerne oft etwas kleiner, dunkler und dichter gelagert, als in den benachbarten Bläschen. Nur ganz vereinzelte desquamierte Epithelien. Stroma spärlich, Kapillaren und Venen mäßig gefüllt. In den Lymphgefäßen hie und da homogene eosinrote Massen.

2. (Nr. 49). Am 14. V. 1912 Trypanosomen direkt in die Tyreoidea injiziert, am 8. VI. an Pneumonie gestorben.

Die Läppchen der Schilddrüse sind überall aus runden Bläschen von 20—45 μ Durchmesser zusammengesetzt. Nur ganz vereinzelte Bläschen erreichen einen Durchmesser von ca. 75 μ. Die Bläschen sind fast überall prall mit Colloid gefüllt, das sich mit Eosin stark rot färbt. Epithel kubisch.

Protoplasma mit Eosin blaßrot gefärbt. Kerne rundlich, meistens bläschenförmig, hie und da sind zwischen die bläschenförmigen Kerne kleine, runde, pyknotische Kerne eingeschaltet. Nur vereinzelte desquamierte Epithelien. Stroma spärlich, die Venen sind sehr stark gefüllt. Die Lymphgefäße enthalten hie und da homogene, eosinrote Massen.

Wir finden also in der Schilddrüse der Meerschweinchen rundliche Bläschen mit reichlichem Colloid. Nur in wenigen Bläschen ist das Epithel ganz oder teilweise desquamiert, wobei die Kerne dieser Epithelien meistens pyknotisch sind. Im Epithel der übrigen Bläschen sind auch einzelne pyknotische Kerne anzutreffen. Bilder, welche auf Epithelwucherung hindeuten würden, haben wir völlig vermißt. Ferner fehlen alle Zeichen einer entzündlichen Reaktion. Es ist uns auch nicht gelungen, mittelst der Giemsafärbung die Parasiten im Schilddrüsengewebe nachzuweisen, während dieselben in der Herz- und Skeletmuskulatur relativ leicht und oft nachweisbar sind *(Vianna, da Rocha-Lima)*.

Wie uns nun der Vergleich mit der normalen Schilddrüse des Meerschweinchens gezeigt hat, weichen die Schilddrüsen der mit Trypanosomen injizierten Tiere kaum von der Norm ab. Auch in der normalen Drüse kommen einzelne Bläschen mit desquamierten Epithelien, sowie einzelne pyknotische Kerne im Bläschenepithel vor. Nur ist bei den Tieren 1 und 3 die Desquamation etwas stärker als in der Norm, was eventuell auf die Wirkung der Parasiten zu beziehen ist. Ein Unterschied im Blutgehalt ist nicht vorhanden.

Bei den Kaninchen ist eine sichere kropfige Umwandlung auch nicht zu verzeichnen. Einzig die Schläuche bei Kaninchen 1 können als Merkmale einer leichten Epithelwucherung gelten, während bei Nr. 2 gar keine Veränderungen vorliegen. Ob die Schlauchbildungen bei Nr. 1 auf die Infektion mit Trypanosomen zurückzuführen sind, ist natürlich ungewiß, denn aus dem einen Fall läßt sich noch kein genetischer Zusammenhang konstruieren.

Wir sind somit nicht in der Lage, bei unseren Tieren eine Kropfbildung konstatieren zu können. Unser negatives Resultat stimmt durchaus überein mit den Angaben von *da Rocha-Lima*, der in der Schilddrüse von Affen und anderen Versuchstieren ebenfalls Veränderungen vermißte. *Vianna*, der zuerst die pathologische Anatomie der *Chagas*'schen Krankheit bearbeitet hat, fand hingegen entzündliche Herde, Sklerose, Verkleinerung der

Bläschen, Epithelwucherung, Desquamation, Cystenbildung mit Verkalkungen und perivaskuläre Infiltrate. Ob die Parasiten im Schilddrüsengewebe angetroffen werden, gibt er nicht an.

Gestützt auf diese Beschreibung sind wir gleich wie *Bircher* der Ansicht, daß vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte aus die Schilddrüsenveränderungen bei der *Chagas*'schen Krankheit des Menschen etwas ganz anderes sind, als der bei uns endemische Kropf. Bei letzterem spielen entzündliche Veränderungen gar keine Rolle, während bei der *Chagas*'schen Krankheit, so viel sich aus der kurzen Beschreibung von *Vianna* ersehen läßt, entzündliche und sklerosierende Prozesse im Vordergrund stehen. Auffallend ist, daß *Vianna* die Sklerose mit Atrophie der Bläschen und Desquamation der Epithelien sogar bei akuten Fällen der *Chagas*'schen Krankheit gefunden hat, während uns sonst derartige Veränderungen nur bei chronischen Erkrankungen der Schilddrüse bekannt sind.

Im übrigen sei noch darauf aufmerksam gemacht, daß von *Kraus, Rosenberg* und *Maggio* neuerdings die Frage aufgeworfen wird, ob nicht bei den akuten und chronischen Formen der *Chagas*'schen Krankheit einfach endemischer Kropf und Kretinismus das Bild der Trypanosomenkrankheit komplizieren, sodaß die Schilddrüsenveränderungen nicht von der Trypanosomeninfektion abhängig wären. Die Autoren stützen sich auf die Tatsache, daß in Argentinien einerseits Gegenden mit endemischem Kropf und Kretinismus und zugleich mit infizierten Wanzen vorkommen, ohne daß es bis jetzt gelungen wäre, den endemischen Kropf als chronische *Chagas*'sche Krankheit zu charakterisieren. Auf der andern Seite gibt es in Argentinien Gegenden, in denen infizierte Wanzen (Triatoma infestans) vorkommen, während Kropf und Kretinismus fehlen. *Kraus* und *Rosenbusch* regen deshalb eine erneute Untersuchung in den Gebirgsgegenden Brasiliens an, um festzustellen, ob Kropf und Kretinismus nicht auch dort nur neben der *Chagas*'schen Krankheit einhergehen. Dazu ist allerdings zu bemerken, daß für den Fall, daß die *Vianna*'schen Befunde in der Schilddrüse sich bestätigen, doch der brasilianische Kropf parasitären Ursprungs sein dürfte und vom europäischen Kropf sich durchaus unterscheiden würde.

LITERATUR

Bircher, E. Zur Pathogenese der kretinischen Degeneration. Med. Klinik 1908. 6. Beiheft.

— Zur experimentellen Erzeugung der Struma, zugleich ein Beitrag zu deren Histogenese. D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 103, 1910.

— Weitere histologische Befunde bei durch Wasser erzeugten Rattenstrumen und Kropfherzen. D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 112, 1911.

— Ein Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüse und Nebenschilddrüse bei Kretinoiden, Kretinen und endemisch Taubstummen. Frankf. Zeitschr. f. Pathologie. Bd. 11, 1912.

— Das Kropfproblem. Bruns Beitr. z. klin. Chir., Bd. 89, 1914.

Blauel u. Reich. Versuche über künstliche Kropferzeugung. Bruns Beitr. z. klin. Chir., Bd. 83, 1913.

— — Ueber den Einfluß künstlicher Trachealstenose auf die Schilddrüse. Bruns Beitr., Bd. 82, 1913.

Breitner. Ueber Ursache und Wesen des Kropfes. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 2.

— Zur Frage nach dem Wesen des Kropfes. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 24, 1912.

— Kritische und experimentelle Untersuchungen über die kropfigen Erkrankungen der Schilddrüse. Mitteil. aus dem Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 25, 1913.

Bruns. Beobachtungen und Untersuchungen über die Schilddrüsenbehandlung des Kropfes. Bruns Beitr., Bd. 16, 1897.

Cameron u. Vincent. Note on an enlarged thyroid occuring in an elasmobranch fish (Squalus sucklii). Journ. of med. research, Bd. 27, 1915.

Carrison, Mac. The etiology of goitre. London 1912.

— Experimental researches on the etiology of endemic cretinism, congenital goitre, and congenital parathyroid disease. Indian Journal of medical research. Bd. 1, Nr. 3, 1913.

— The pathogenesis of experimentally produced goitre. Indian Journal of medical research. Bd. 2, Nr. 1, 1914.

— Experimental researches on the etiology of endemic goitre. Indian Journal of medical research. Bd. 2, Nr. 1, 1914.

Clerc. Die Schilddrüse im hohen Alter etc. Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 10, 1912.

Coulon, de. Ueber Thyreoidea und Hypophysis der Kretinen. Virchows Arch., Bd. 47, 1897.

Davidsohn. Ueber den schlesischen Kropf. Virchows Arch., Bd. 205, 1911.

Faber. Die Arteriosklerose. Jena 1912.

Fahr. Histologische Befunde an Kropfherzen. Centr. f. Path., Bd. 27, 1916.

Fordyce. The relation of diet to thyroid activity. Brit. med. Journ., 1907, Bd. 1.

Getzowa. Ueber die Thyreoidea von Kretinen und Idioten. Virchows Arch., Bd. 180, 1905.

Dieterle, Hirschfeld u. Klinger. Studien über den endemischen Kropf. Münch. med. Woch., 1913, Nr. 33.

— — — Epidemiologische Untersuchungen über den endemischen Kropf. Arch. f. Hygiene, Bd. 81, 1913.

Gaylord u. Marsh. Carcinoma of the thyroid in the salmonoid fishes. Washington 1914.

Grassi. Sulla etiologia del gozzismo. Rom 1914.

Grassi u. Munaron. Ricerche preliminari dirette a precisare le cause del gozzo e cretinismo endimici. Rendiconti della reale accademia dei Lincei. Bd. 12 und 13, 1903 und 1904.

Halsted. An experimental study of the thyroid glands of dogs with especial consideration of hypertrophy of this gland. Johns Hopkins Hosp. Reports, 1896.

Hesse. Die Verbreitung des Kropfes im Königreich Sachsen. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 102, 1911.

Hesselberg. Die menschliche Schilddrüse in der foetalen Periode und in den ersten 6 Lebensmonaten. Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 5, 1910.

Hirschfeld u. Klinger. Studien über den endemischen Kropf. Experimenteller Teil. Münch. med. Woch., 1913, Nr. 33.

— — Experimentelle Untersuchungen über den endemischen Kropf. Arch. f. Hyg., Bd. 85, 1916.

Hitzig. Beitrag zur Histologie und Histogenese der Struma. Arch. f. klin. Chir. Bd. 47, 1894.

Horne. The blood vessels of the thyroid gland in goitre. Lancet 1892, p. 1213.

Hunziker. Der Kropf eine Anpassung an jodarme Nahrung. Bern 1915.

— Vom Kropf in der Schweiz. Corr. f. Schweiz. Aerzte 1918, Nr. 7 u. 8.

Isenschmid. Zur Kenntnis der menschlichen Schilddrüse im Kindesalter. Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 5, 1910.

Jores. Ueber Erkrankungen der Arterien der Struma. Zieglers Beitr. z. path. Anat., Bd. 21, 1897.

Klinger. Experimentelle Untersuchungen über den endemischen Kropf. Arch. f. Hyg. Bd. 86, 1917.

Klöppel. Vergleichende Untersuchungen über Gebirgsland- und Tieflandsschilddrüsen. Zieglers Beitr. z. path. Anat., Bd. 49, 1910.

Kocher, Th. Vorkommen und Verteilung des Kropfes im Kanton Bern. Bern, 1889.

Kolle. Ueber Ziele, Wege und Probleme der Erforschung des endemischen Kropfes. Corr. f. Schweizer Aerzte, 1909.

Kraus, Rosenbusch u. Maggio. Kropf, Kretinismus und die Krankheit von Chagas. Wien. klin. W., 1915, Nr. 35.

Kraus u. Rosenbusch. Kropf, Kretinismus und die Krankheit von Chagas. Wien. klin. W., 1917, Nr. 35.

von Kutschera. Der endemische Kretinismus, seine Ursachen und seine Behandlung. Wien, 1911.

— Uebertragung des Kretinismus vom Menschen auf das Tier. Wiener klin. Woch., 1910, Nr. 45.

— Gegen die Wasseraetiologie des Kropfes und des Kretinismus. Münch. med. Woch., 1913, Nr. 8.

Landsteiner, Schlagenhaufer u. Wagner von Jauregg. Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie des Kropfes. Sitzungsber. d. kais. Akademie der Wissenschaften, Mathem.-naturw. Klasse, Bd. 123, Abt. III, 1914.

des Ligneris. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Jods auf die Hundeschilddrüse. Diss. Bern, 1907.

Lübcke. Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Virchows Arch., Bd. 167, 1902.

Lustig. Ueber die Aetiologie des endemischen Kropfes. Verh. d. X. internat. Kongresses zu Berlin, 1890, Bd. 2.

Lüthi. Ueber experimentelle venöse Stauung in der Hundeschilddrüse. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 15, 1905.

Mansfeld. Blutbildung und Schilddrüse. Pflügers Arch., Bd. 152, 1913.

Mansfeld u. Müller. Die Ursachen der gesteigerten Stickstoffausscheidung infolge Sauerstoffmangels. Pflügers Arch., Bd. 143, 1911.

Marine u. Lenhart. Effects of the administration or the withholding of jodin-containing compounds in normal, colloid or actively hyperplastic thyroids of dogs. Arch. of int. Med., 1909, Bd. 4.

— — Observations and experiments on the so-called thyroid carcinoma of brook-trout and its relation to ordinary goitre. Harrisburg (Pensylvania) 1910. Depart. of fisheries, Bull. 7.

— — Further observations and experiments on the so-called thyroid carcinoma of the brook-trout (Salvelinus fontinalis) and its relation to endemic goitre. Journ. of exper. med., Bd. 13, 1911.

Marsh u. Vonwiller. Thyroid tumor in the sea bass (Serranus). Journ. of cancer research., Bd. 1, 1916.

Marthe. Quelques recherches sur le développement du goitre. Diss. Bern, 1873.

Messerli. Contribution à l'étude de l'étiologie du goitre endémique. Centr. f. Bakt. Orig., Bd. 75, 1914.

— Le goitre endémique. Lausanne 1916.

Michaud. Die Histogenese der Struma nodosa. Virchows Arch., Bd. 186, 1906.

Missiroli. La tiroide negli animali a digiuno ed in quelli rialimentati. Pathologica, Bd. 2, S. 38.

— Sulla funzione tiroidea. Pathologica, Bd. 4, S. 253.

Monogenow. Colloidretention in den Knotenkröpfen. Centr. f. allg. Path., Bd. 24, 1913.

Pagenstecher. Ueber das Vorkommen des endemischen Kropfes und der Schilddrüsenvergrößerung am Mittelrhein und in Nassau. Wiesbaden, 1914.

Pettavel. Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 116, 1912.

— Weiterer Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 27, 1914.

Pick. Der Schilddrüsenkrebs der Salmoniden. Berl. klin. Woch., 1905.

Plehn. Bösartiger Kropf bei Salmoniden. Allg. Fischereizeitg., München, 1902.

— Ueber Geschwülste bei Kaltblütern. Wien. klin. Woch., 1912.

de Quervain. Die akute, nicht eitrige Thyreoiditis. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 2. Suppl. Bd., 1904.

— Thyreoiditis simplex und toxische Reaktion der Schilddrüse. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 15, 1905.

Répin. Goitre expérimental. Compt. rendus de la soc. de biol. Paris, Bd. 70 29 juillet 1911.

— La pathogénie du goitre endémique. Revue générale des sciences. 15 sept. 1910.

— Les eaux goitrigènes. Rev. d'hygiène. 20 avril 1911.

Ribbert. Die Regeneration des Schilddrüsengewebes. Virchows Arch., Bd. 117, 1889.

da Rocha-Lima. Ueber das Verhalten des Erregers der brasilianischen Trypanosomiasis des Menschen in den Geweben. Verh. d. deutsch. path. Ges., 15. Tagung 1912.

Roussy. Quelle place occupent les goitres dans la pathologie du corps thyroide? Presse méd., 1912, Nr. 76.

Saltykow. Aetiologie der Arteriosklerose. Corr. f. Schweizer Aerzte, 1910.

— Zur Kenntnis der alimentären Krankheiten der Versuchstiere. Virchows Arch., Bd. 213, 1913.

— Experimentelle Atherosklerose. Zieglers Beitr., Bd. 57, 1914.

Sanderson. Die Schilddrüse vom 15.—25. Lebensjahr. Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 6, 1911.

Sasaki. Zur experimentellen Erzeugung der Struma. D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 119, 1912.

Schittenhelm u. Weichardt. Der endemische Kropf. Berlin, 1912.

Schlagenhaufer u. Wagner von Jauregg. Beiträge zur Aetiologie und Pathologie des endemischen Kretinismus. Wien, 1910.

Schmidt. Ueber Zellknospen in den Arterien der Schilddrüse. Virchows Arch. Bd. 137, 1894.

Streuli. Das Verhalten von schilddrüsenlosen, milzlosen, schilddrüsen- und milzlosen Tieren bei O-Mangel. Biochem. Zeitschr., Bd. 87, 1918.

Tanberg. Beeinflussung der Schilddrüse durch einseitige Fleischnahrung. Norsk. Mag. f. Laegevid., 1910, Nr. 5. Ref. D. m. W., 1910, Nr. 24.

Taussig. Kropf und Kretinismus. Jena 1912.

Tavel. Zitiert bei Th. Kocher (an obiger Stelle).

Toelken. Zur Pathologie der Hypophysis. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 24, 1912.

Torri. La tiroide nei morbi infettivi. Il policlinico, Roma 1900, Bd. 3.

Vianna. Beitrag zum Studium der pathologischen Anatomie der Krankheit von Carlos Chagas. Memorias do Istituto Oswaldo Cruz, tomo III, Fac. 2, 1911.

Watson. On the influence of a meat diet on the thyroid and parathyroid glands. Journ. of physiol., Bd. 32, 1905.

— The influence of a meat diet on the thyroid glands in the second generation of meat fed rats. Journ. of physiol., Bd. 34, 1906.

— A note on the minute structure of the thyroid gland. Lancet 1910.

Wegelin. Zur Histogenese des endemischen Kropfes. Corr. f. Schweizer Aerzte, 1912, Nr. 9.

— Die experimentelle Kropfforschung. Mitteil. d. naturf. Ges. Bern, 1917.

Wiesel. Die Erkrankung arterieller Gefäße im Verlaufe akuter Infektionen. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 27, 1906.

Wilke. Ueber Riesenzellenbildungen in Thyreoidea und Prostata. Virchows Arch., Bd. 211, 1913.

Wilms. Experimentelle Erzeugung und Ursachen des Kropfes. D. m. Woch., 1910.

Wölfler. Ueber die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Arch. f. klin. Chir. Bd. 29, 1883.

Zeiss. Mikroskopische Untersuchungen über den Bau der Schilddrüse. Diss. Strassburg 1877.

TAFELN

Die Mikrophotographien Fig. 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 15 und 16 wurden im „Institut für wissenschaftliche Photographie von D. Scharschawsky in Bern“, Fig. 6, 7, 12, 13 und 14 sowie die farbigen Tafeln von Herrn Matz, Zeichner in Bern, hergestellt.

TAFEL I.

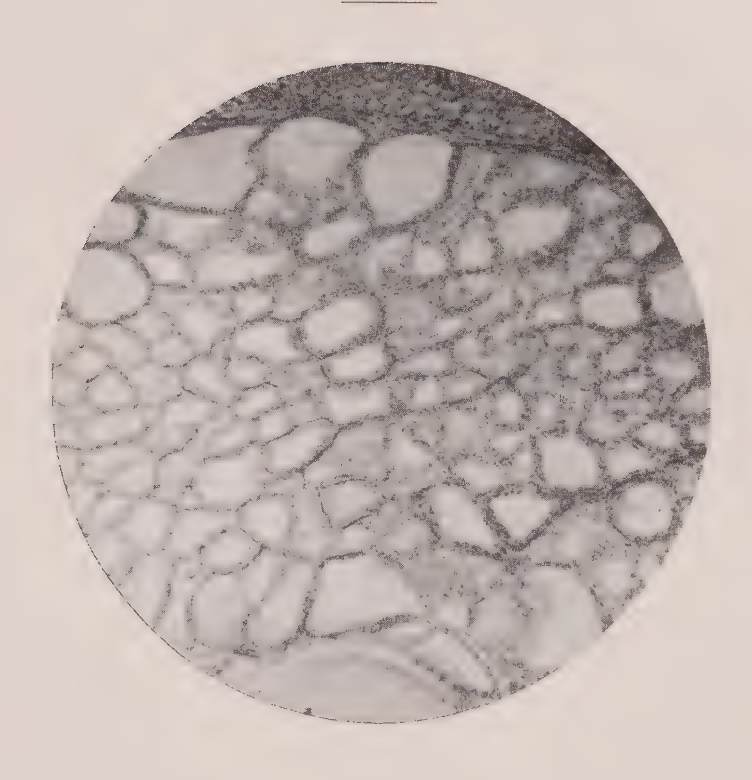


Fig. 1.

Normale Schilddrüse einer Ratte aus Berlin.
Vergr. 80-fach.

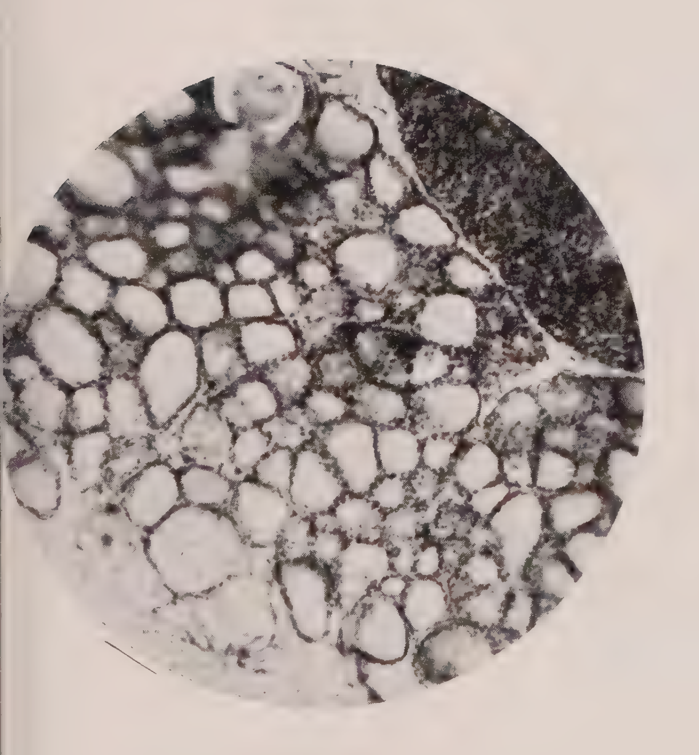


Fig. 2.

Ratte von Bern, 2 (Nr. 2*b*). 10 Monate mit Berner Leitungswasser getränkt. Normales Bild. Vergr. 80-fach.

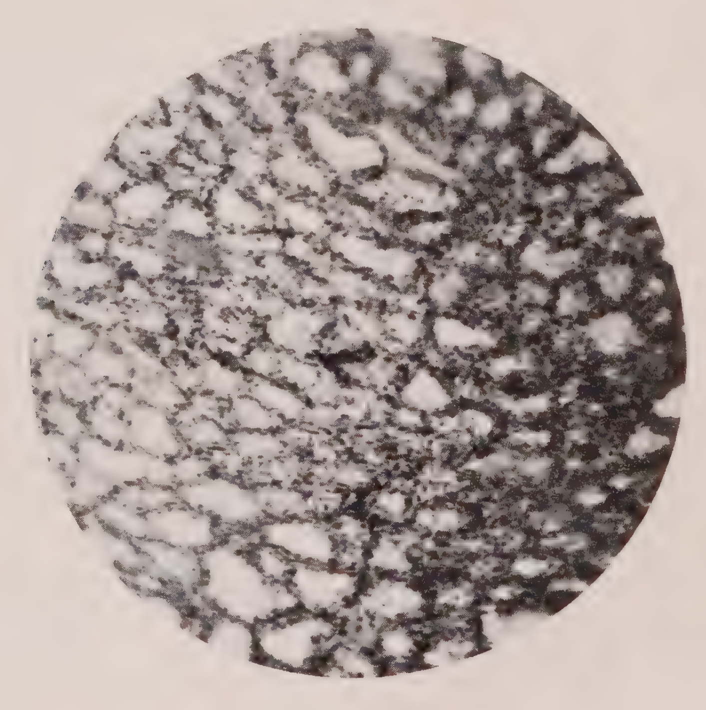


Fig. 3.

Ratte von Bern, 1 (Nr. 17). 6 Monate mit Wasser von Bolligen getränkt. Bläschen etwas verkleinert. Vergr. 80-fach.

TAFEL II.

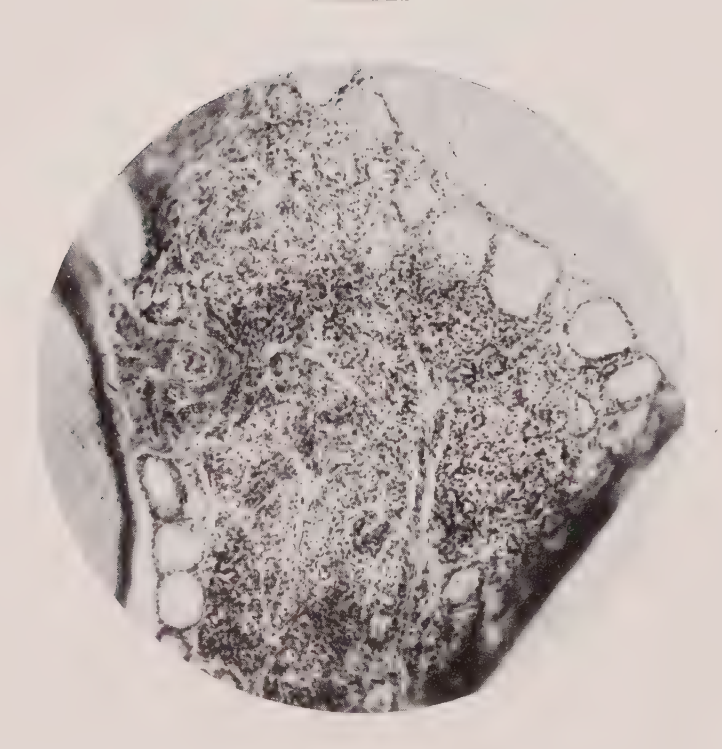


Fig. 4.

Ratte von Bern, 5 (Nr. 115). 1 Jahr mit dialysiertem Bolliger Wasser getränkt. Am Rande normal große Bläschen, im Zentrum kleine Bläschen und solide Zellhaufen. Vergr. 80-fach.

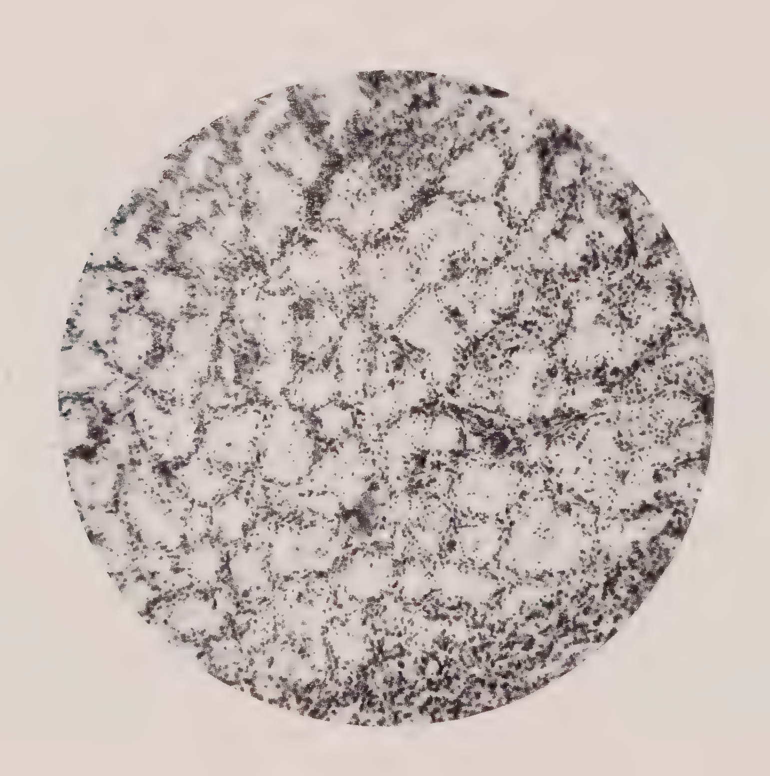


Fig. 5.

Ratte von Bern (Serie von Prof. Kocher) Nr. 63. Bläschen etwas verkleinert. Degeneration des Epithels. Vergr. 80-fach.

TAFEL III.

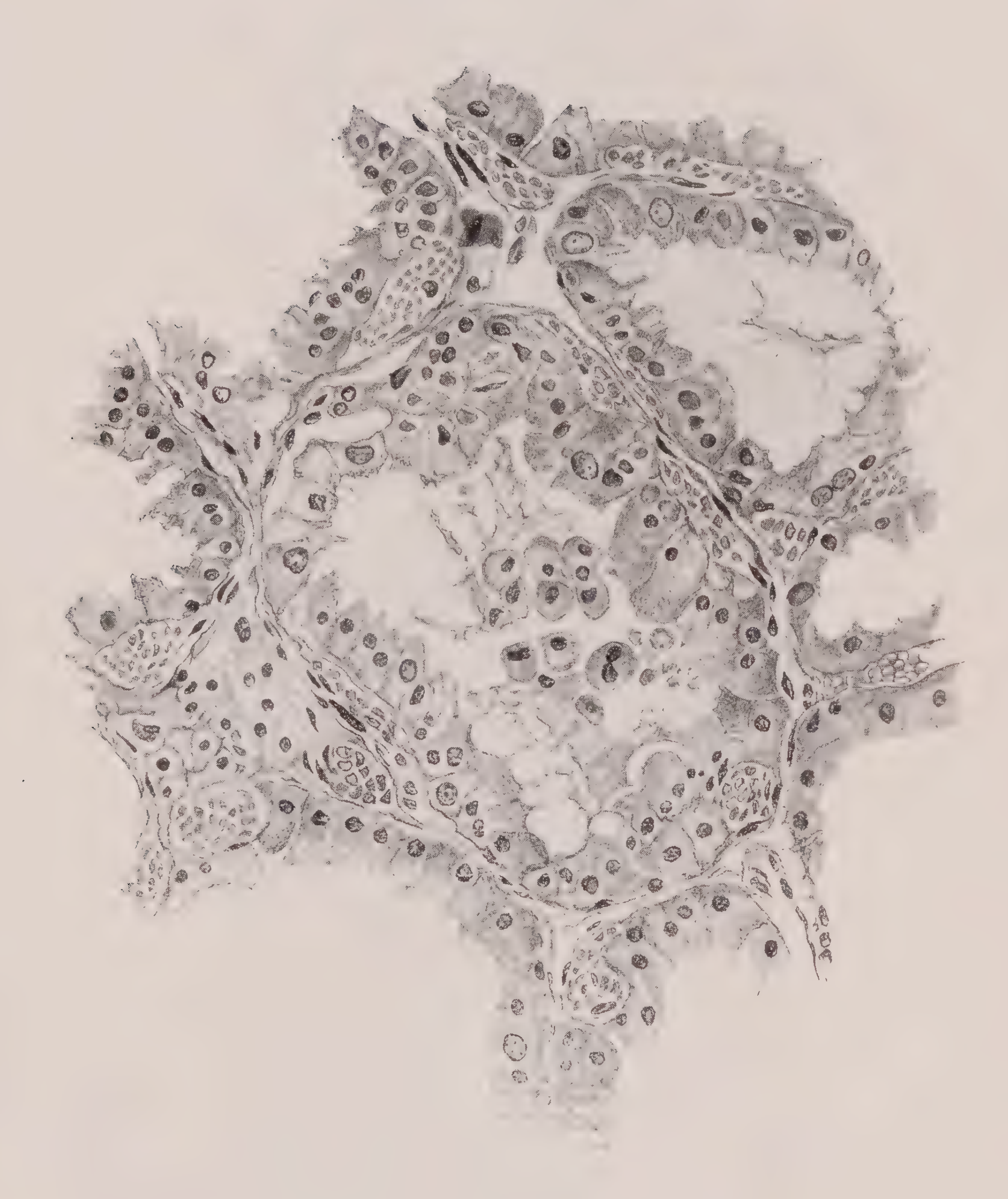


Fig. 6.

Ratte von Bern (Versuchsreihe von Prof. Kocher). Nr. 19. Degeneration und Desquamation des Epithels. Kerne größtenteils pyknotisch. Kapillaren stark gefüllt.
Leitz, Obj. 7, Ok. 1.

TAFEL IV.

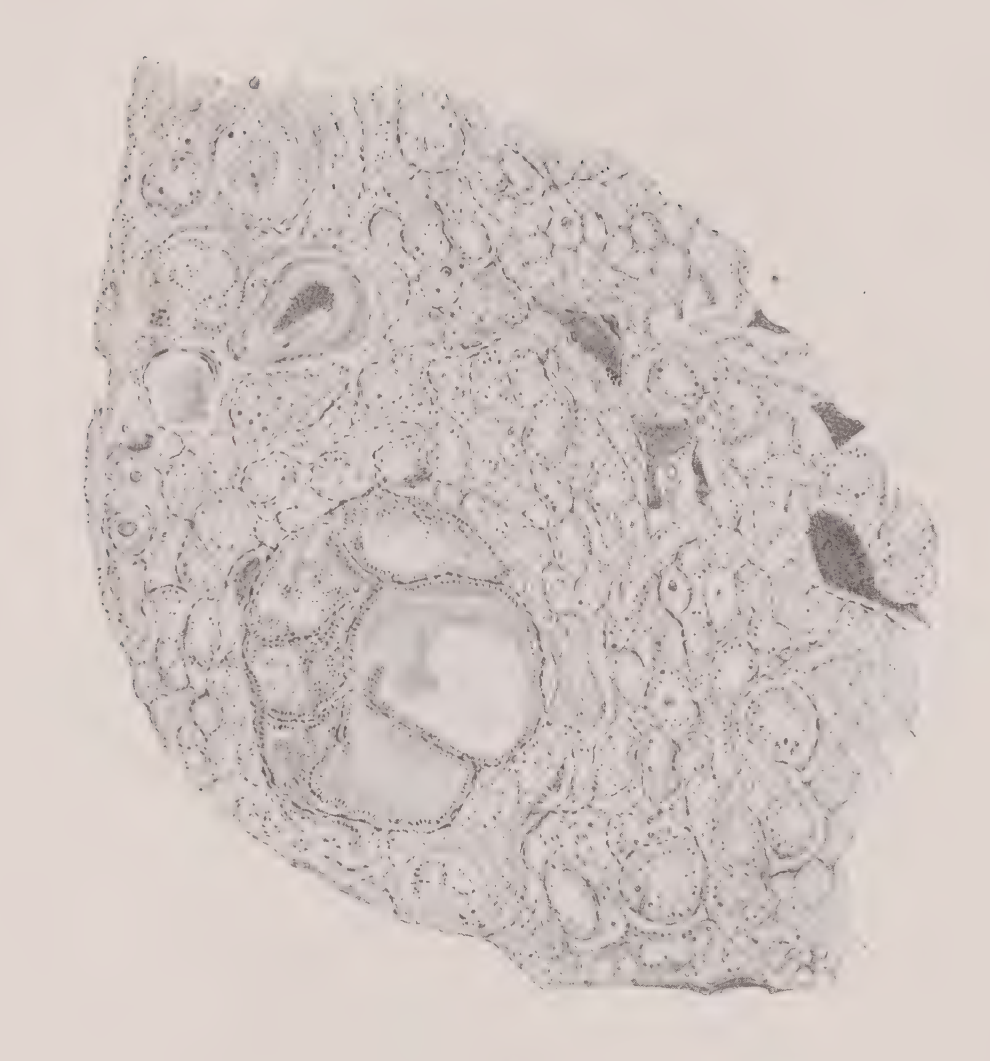


Fig. 7.

Ratte von Bern, mit Stockernwasser getränkt (Versuchsreihe von Prof. Kocher). Nr. 11. Schilddrüse leicht vergrößert. Struma nodosa colloides, bestehend aus einer kleinen Gruppe von großen, colloidhaltigen Bläschen. Schilddrüsengewebe sehr colloidarm. Epithelien stark degeneriert.

Leitz, Obj. 3. Ok. 1.

TAFEL V.

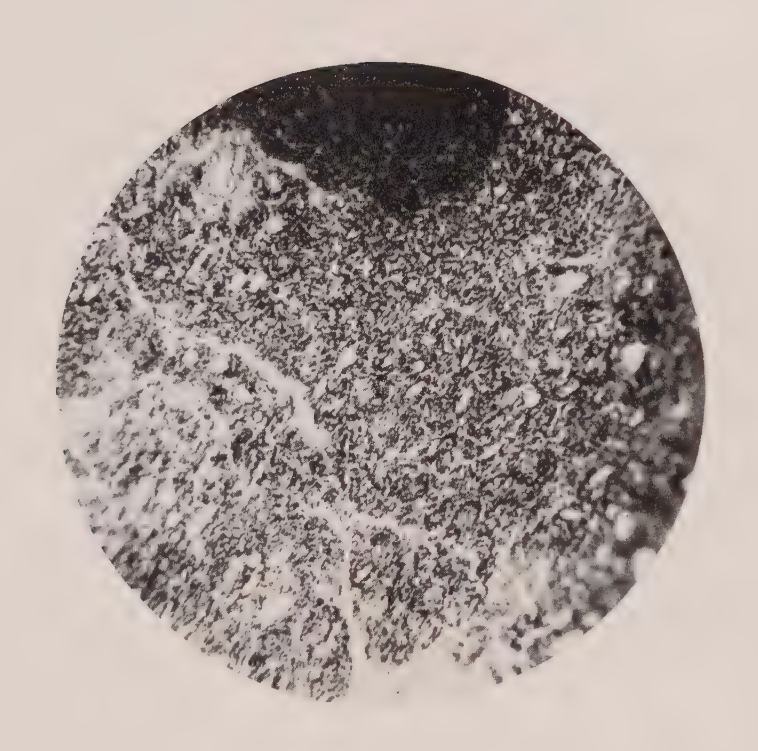


Fig. 8.

Ratte von Lauterbrunnen, 2 (Nr. 12). 6 Monate mit Bachwasser getränkt. Bläschen stark verkleinert. Vergr. 80-fach.

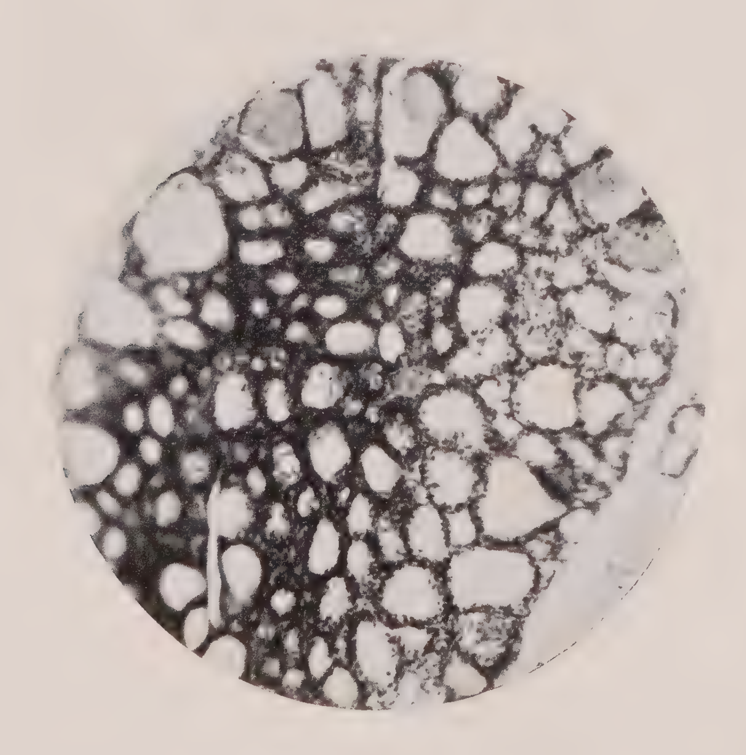


Fig. 9.

Ratte von Lauterbrunnen (Nr. 74*a*). 1 Jahr mit jodkalihaltigem Bachwasser getränkt. Normales Bild. Vergr. 80-fach.

TAFEL VI.

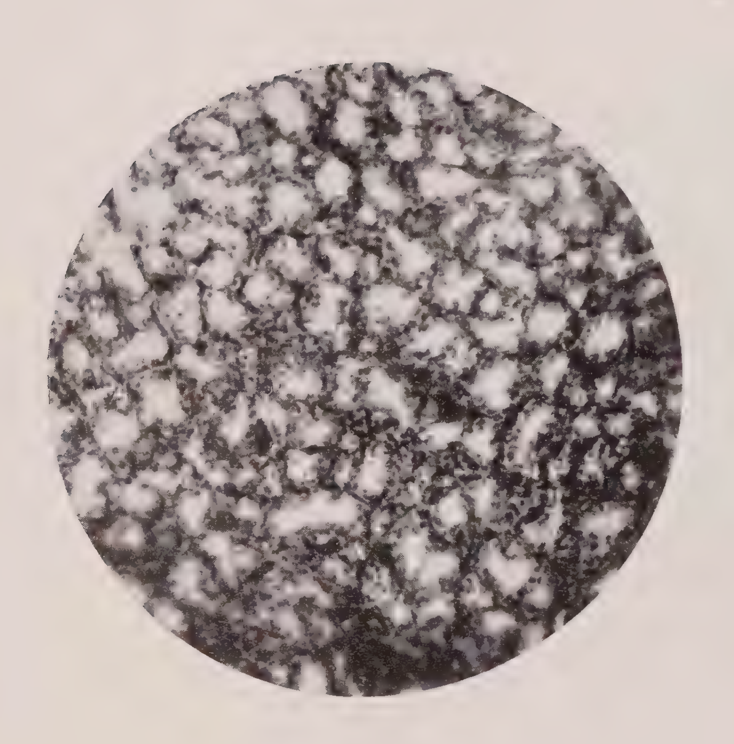


Fig. 10.

Ratte von Kazis, 5 (Nr. 105). 11 Monate mit Wasser getränkt. Bläschen verkleinert. Vergr. 80-fach.

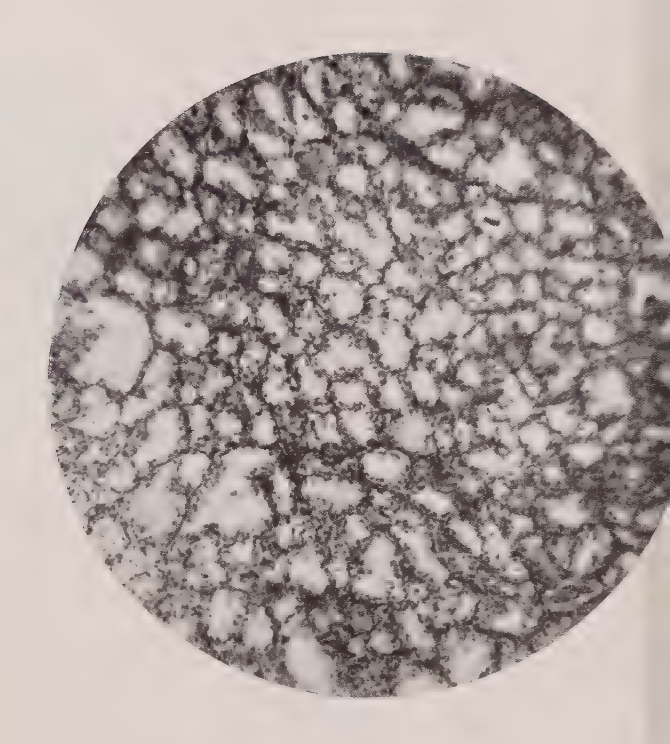


Fig. 11.

Ratte von Kazis, 15 (Nr. 124). 1 Jahr mit Kuhmilch getränkt. Bläschen verkleinert. Vergr. 80-fach.

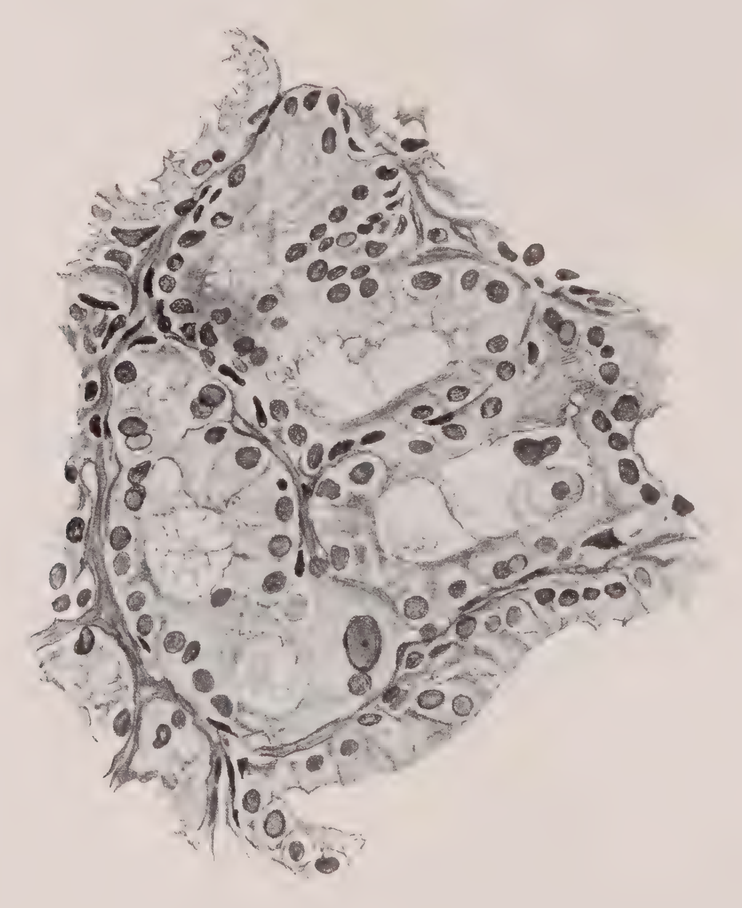


Fig. 12.

Ratte von Kazis, 6 (Nr. 106). 11 Monate mit Wasser getränkt. Schilddrüse mäßig vergrößert. Kleine Bläschen, große Epithelien, unten abnorm großer Kern. Leitz, Obj. 7, Ok. 1.

TAFEL VII.

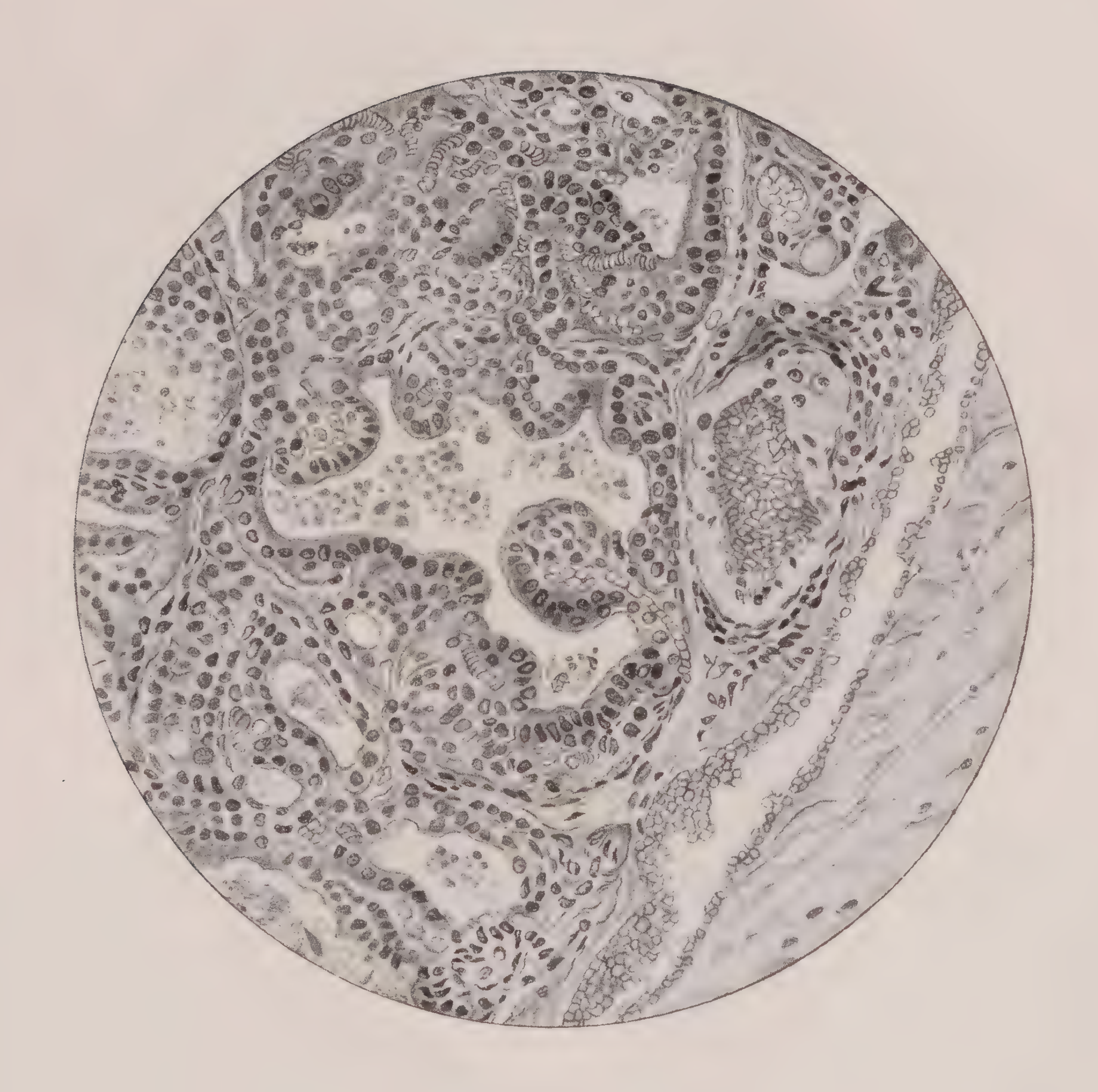


Fig. 13.

Ratte von Aarau, 6 (Nr. 61), 6 Monate mit Aarauer Wasser getränkt. Schilddrüse mäßig vergrößert. Bläschen mit Papillen und leichter Epitheldesquamation. Kapillaren stark injiziert.

Leitz, Obj. 7, Ok. 1.

TAFEL VIII.

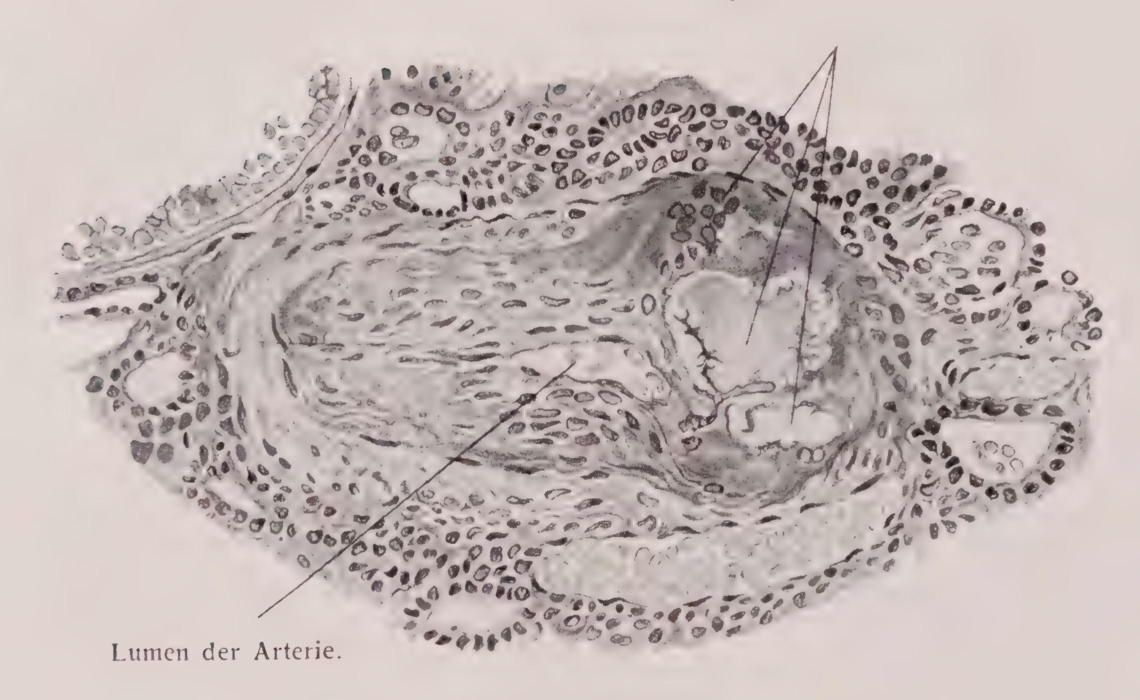


Fig. 14.

Ratte von Aarau, 7 (Nr. 62), 6 Monate mit Aarauer Wasser getränkt. Schilddrüse stark vergrößert. **Arterie** mit verdickter Intima und starker Verkalkung. Leitz, Obj. 7, Ok. 1.

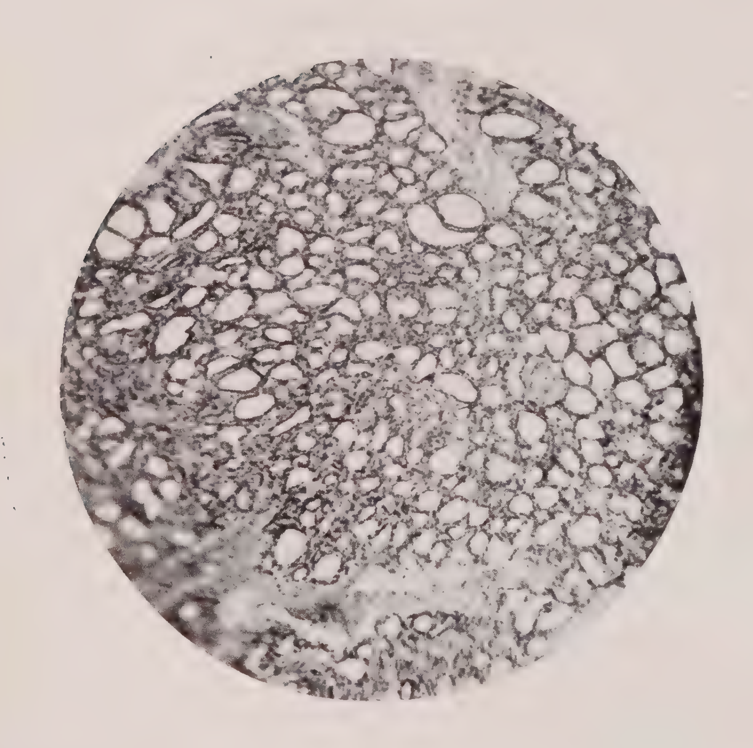


Fig. 15.

Ratte von Aarau, 7 (Nr. 62). 6 Monate mit Aarauer Wasser getränkt. Bläschen stark verkleinert, Epithel niedrig. Vergr. 80-fach.

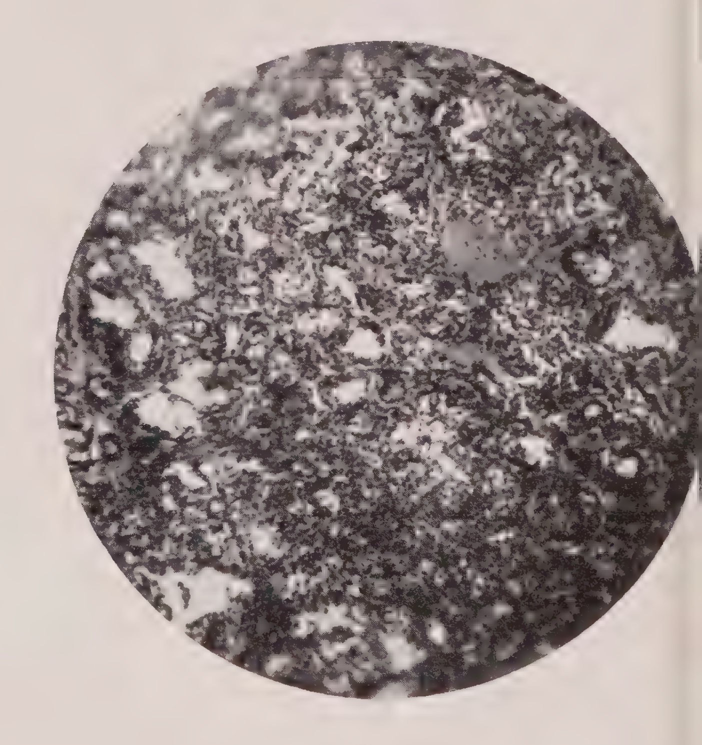


Fig. 16.

Ratte von St. Immer, 9 (Nr. 102). 11 Monat mit Jurawasser getränkt. Bläschen star verkleinert, sehr unregelmäßig. Vermehrun des Stromas. Vergr. 80-fach.

TAFEL IX.

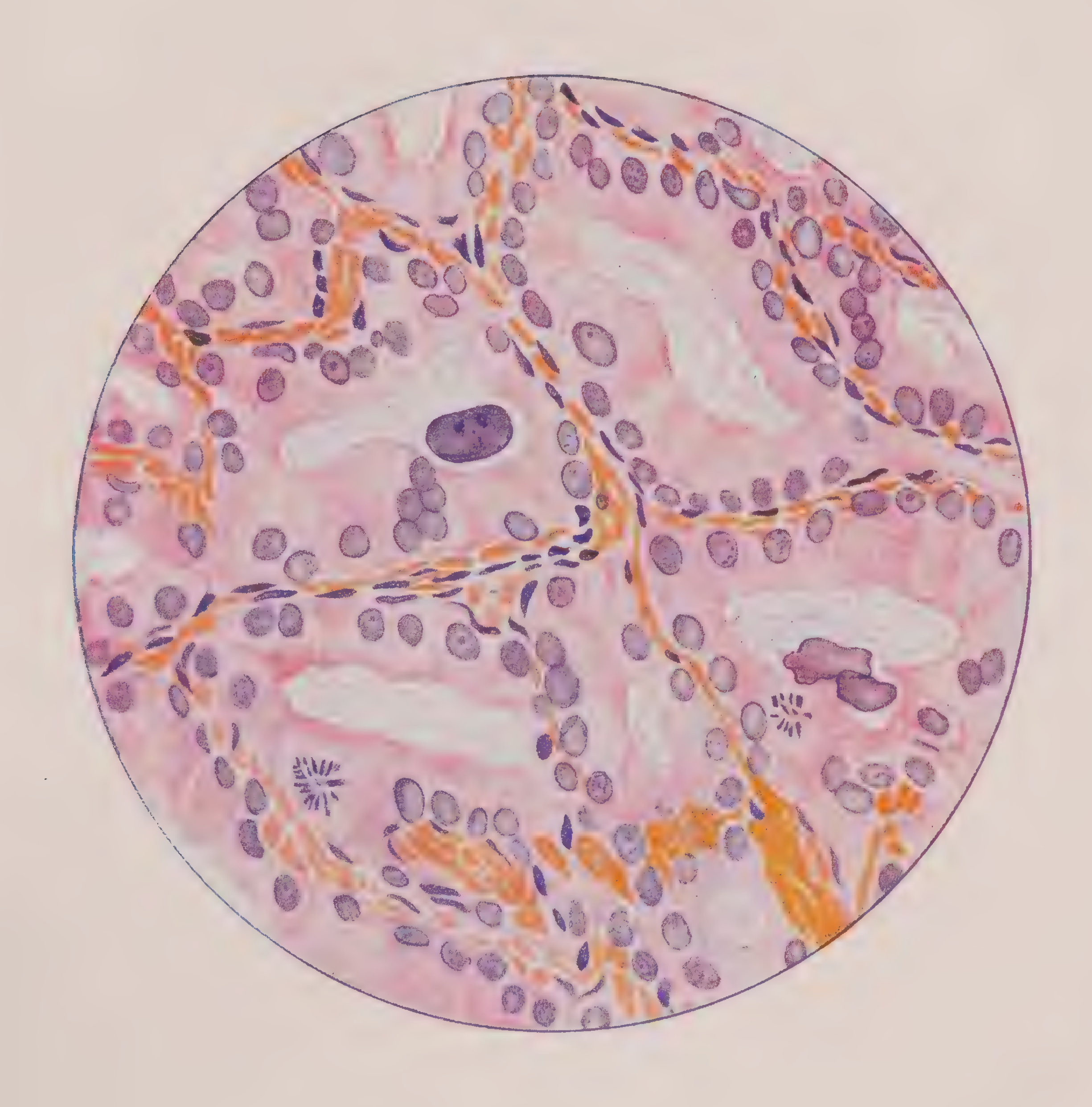


Fig. 17.

Ratte von Kazis, 10 (Nr. 119), ein Jahr mit Milch getränkt. Schilddrüse etwas vergrößert. Kleine Bläschen mit großen Epithelien. Zwei mitotische Kernteilungsfiguren. Links neben der Mitte mehrkernige Epithelzelle. In den Lumina basophile Colloidschollen.

Leitz, Oelimmersion 1/12, Ok. 1.

TAFEL X.

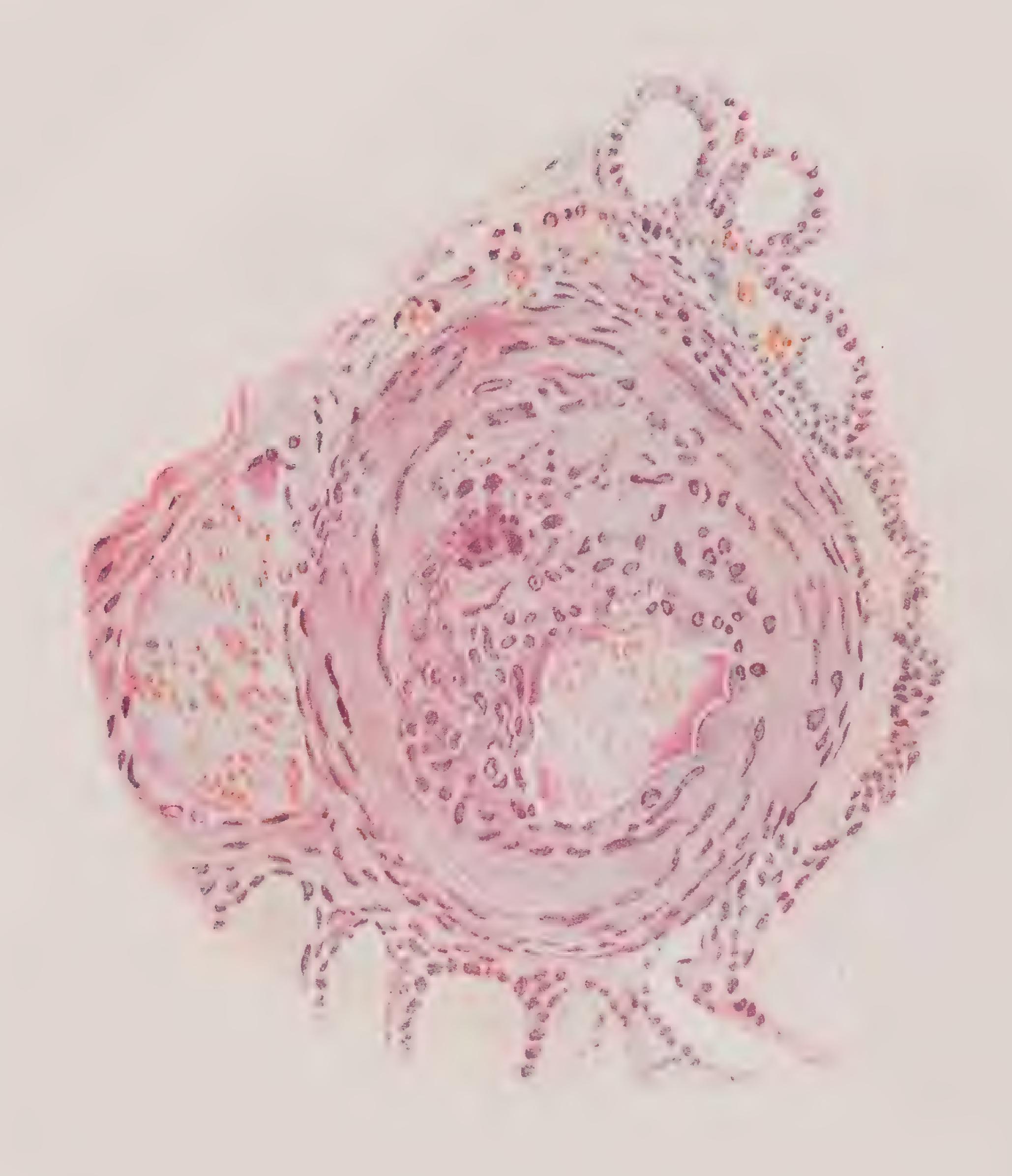


Fig. 18.

Ratte von Aarau, 7 (Nr. 62). 6 Monate mit Aarauer Wasser getränkt. Schilddrüse vergrößert. **Arterie** mit stark verdickter Intima. In den tiefern Lagen der verdickten Intima kleine Kalkkörner.

Leitz, Obj. 7, Ok. 1.

TAFEL XI.

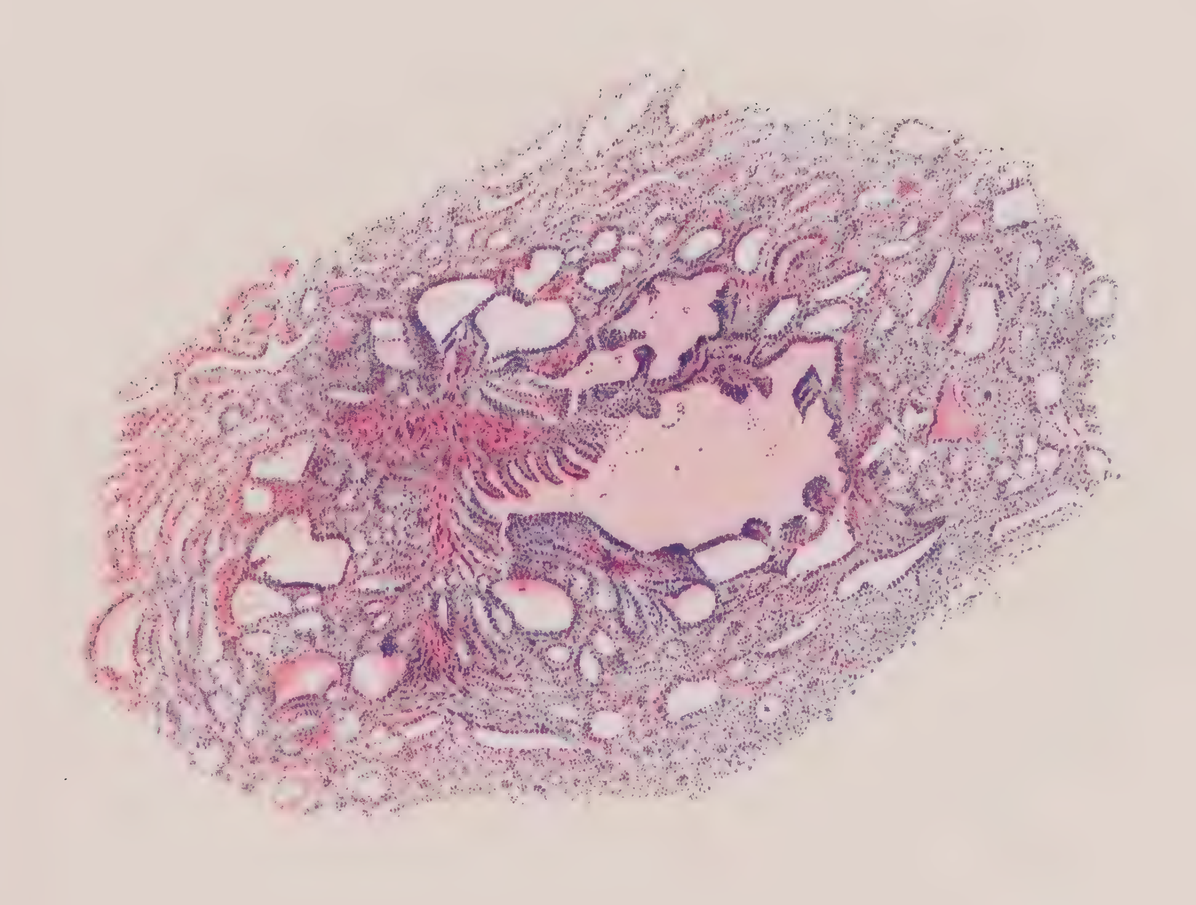


Fig. 19.

Ratte von St. Immer, 6 (Nr. 95). 11 Monate mit Jurawasser getränkt. Schilddrüse mäßig vergrößert. **Adenomanlage** mit größeren Bläschen, in welche mehrere Papillen hineinragen. Links davon einige kleine, neugebildete Bläschen. Die ganze Anlage zeichnet sich durch die dunklere Färbung der Kerne aus. Leitz, Obj. 3, Ok. 1.

TAFEL XII.

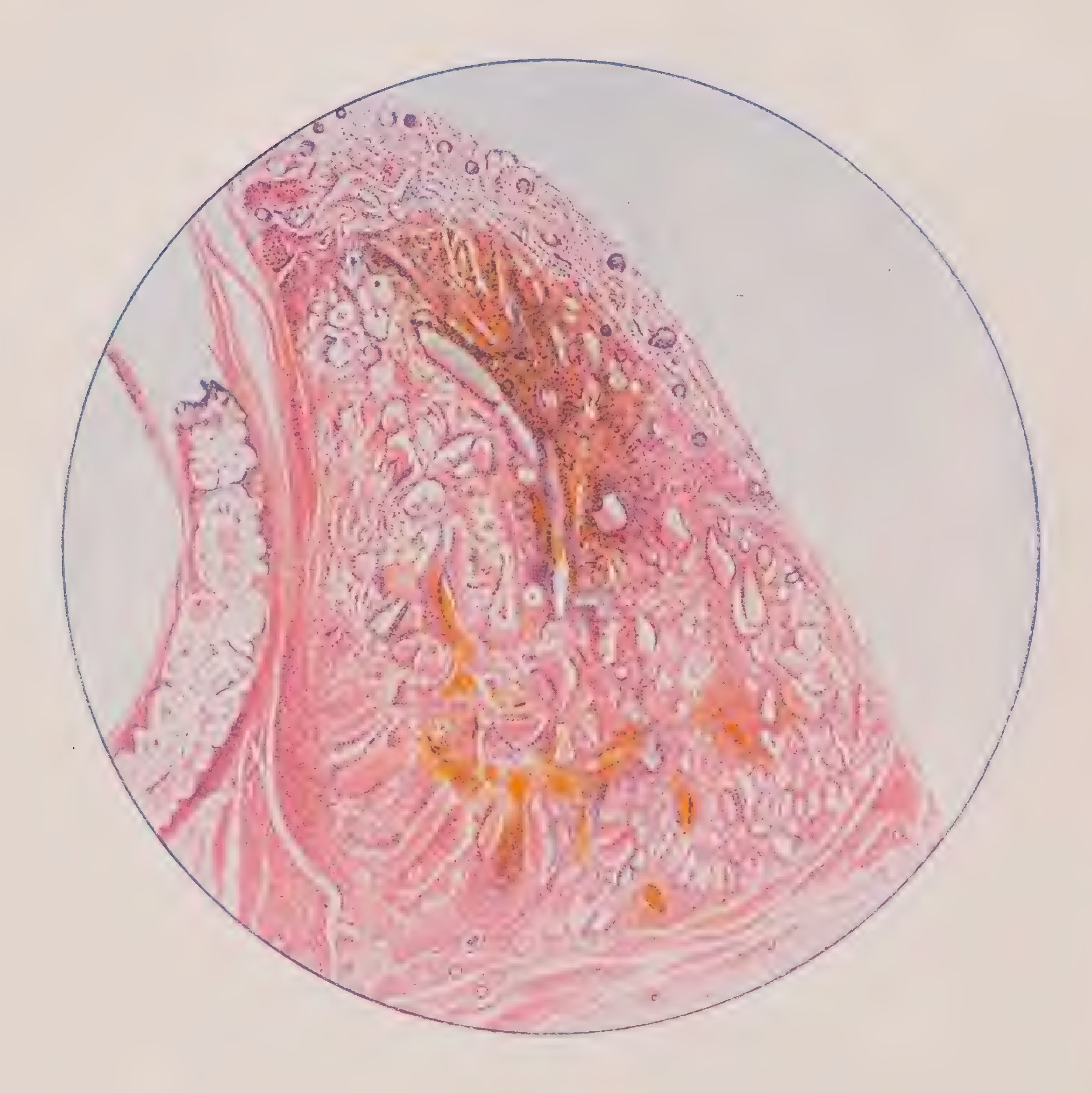


Fig. 20.

Ratte von St. Immer, 8 (Nr. 101). 11 Monate mit Jurawasser getränkt. Schilddrüse etwas vergrößert. **Adenom,** fast die ganze Breite eines Lappens einnehmend, mit großen, colloidhaltigen und kleinen, leeren Bläschen. Am Rande komprimierte Schilddrüsenläppchen mit basophilen Colloidschollen. Links Trachealknorpel.

Leitz, Obj. 3, Ok. 1.

TAFEL XIII.

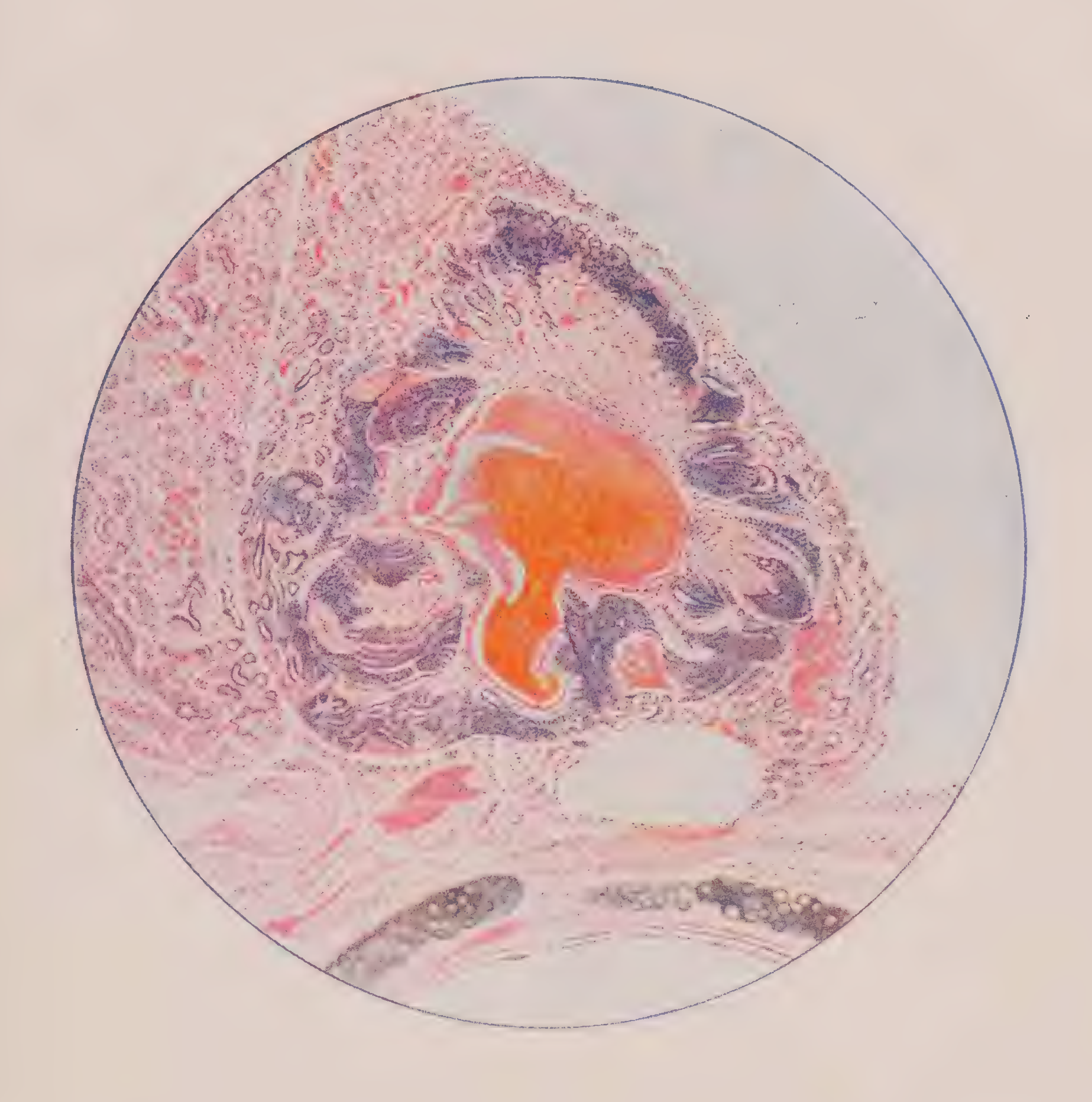


Fig. 21

Ratte von St. Immer, 10 (Nr. 112). Ein Jahr in St. Immer mit Jurawasser, drei Monate in Bern mit Leitungswasser getränkt. Schilddrüse stark vergrößert. **Adenom** mit zentralem, cavernösem Blutgefäß. Enge Schläuche und solide Zellstränge, zum Teil in hyalinem Stroma. Unten Trachealwand.

Leitz, Obj. 3, Ok. 1.